

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES MATHÉMATIQUES

Modélisation et contrôle de systèmes non-négatifs : applications à la pharmacocinétique

PETEERS, Florence

Award date:
2013

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

MASTER EN MATHÉMATIQUES

Modélisation et contrôle de systèmes non-négatifs : applications à la pharmacocinétique

Florence Peteers

2013



**UNIVERSITÉ
DE NAMUR**

FACULTÉ
DES SCIENCES

UNIVERSITE DE NAMUR

Faculté des Sciences

**MODÉLISATION ET CONTRÔLE DE SYSTÈMES NON-NÉGATIFS :
APPLICATIONS À LA PHARMACOCINÉTIQUE**

**Mémoire présenté pour l'obtention
du grade académique de master en « Sciences Mathématiques »**

Florence PETEERS

Juin 2013

Remerciements

Après un an et demi de recherches, je mets enfin un point final à ce mémoire et je mesure le chemin parcouru. Ce projet n'aurait pas pu aboutir sans l'intervention d'un grand nombre de personnes. Je tiens donc à adresser ici mes remerciements les plus sincères à ces personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail.

Je tiens tout d'abord à remercier monsieur Winkin, mon promoteur, pour sa disponibilité, sa confiance, ses bons conseils, son soutien et son implication dans l'élaboration d'un projet correspondant à mes attentes.

Mes remerciements s'adressent également à Flora Musuamba, directrice de ce mémoire, qui m'a ouvert les portes d'une autre discipline et a permis d'apporter une belle application à ce travail. Un grand merci pour l'aide et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer notamment en ce qui concerne les résultats numériques et graphiques de l'analyse avec NONMEM. Cette collaboration n'aurait pu se faire sans l'aide de Jonathan Douxfils à qui je présente également mes remerciements les plus sincères.

J'exprime aussi ma gratitude à Jérémy Dehaye pour l'aide qu'il m'a apportée, sa patience et son soutien moral.

Je tiens à remercier, du fond de mon coeur, mes parents pour leur soutien et leur infinie patience. J'adresse également un merci particulier à ma maman et à Simon qui ont eu la gentillesse de lire et corriger ce travail.

Enfin, merci à tous mes proches et amis qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Résumé

Ce mémoire a pour objectif de mettre en place des outils de modélisation et de contrôle applicables dans le domaine pharmacocinétique. A cette fin, nous avons introduit quelques notions théoriques relatives aux systèmes dynamiques linéaires non-négatifs. Nous nous sommes ensuite appuyés sur ces concepts de base pour développer un contrôle optimal par feedback garantissant le maintien des trajectoires d'état du système en boucle fermée dans l'orthant non-négatif pour des conditions initiales non-négatives.

Par la suite, nous nous sommes intéressés plus particulièrement au cas d'un anesthésique, le propofol (Diprivan®), et d'un anticoagulant, le rivaroxaban (Xarelto®). En ce qui concerne l'anesthésie générale, nous avons étudié un modèle à trois compartiments permettant de traduire au mieux le trajet du propofol dans l'organisme. Nous avons également analysé et simulé, sur base des résultats théoriques établis précédemment, un contrôle optimal par feedback visant à maintenir la concentration (plus précisément l'index bispectral permettant de mesurer la profondeur de l'anesthésie) au niveau souhaité.

Après avoir introduit quelques notions pharmacocinétiques nécessaires à la compréhension de la seconde application, nous sommes passés à l'étude du rivaroxaban. Nous avons, dans un premier temps, établis une modélisation originale de l'évolution de la concentration de ce médicament sur base des informations recueillies dans la littérature. Nous avons ensuite montré qu'en suivant la posologie recommandée, des variations de la clairance du rivaroxaban de 50% ou plus peuvent entraîner de forts surdosages. Cette constatation permet de donner une première idée des risques encourus lors de la prise concomitante du rivaroxaban et d'un composé affectant son élimination de l'organisme et démontre la nécessité d'études cliniques complémentaires. Nous avons également apporté une contribution à la question d'un éventuel monitoring qui fait débat dans la littérature en développant un contrôle optimal par feedback dont la robustesse permet d'éviter tout risque de surdosage.

Abstract

The aim of this dissertation is to develop modelisation and control tools which can be applied in the pharmacokinetic field. For this purpose, we introduced some theoretical notions related to nonnegative linear dynamical systems. Then, we worked with these basic concepts to develop an optimal feedback control guaranteeing that the closed-loop state trajectories will remain in the nonnegative orthant for all nonnegative initial conditions.

Afterwards, we focused particularly on an anesthetic case, the propofol (Diprivan®), and an anticoagulant, the rivaroxaban (Xarelto®). Regarding the general anesthesia, we studied a three compartment model used to best convey the path of propofol in the organism. We also analysed and simulated numerically, on the basis of previously established theoretical results, an optimal feedback control to maintain the concentration (more precisely the bispectral index, a measure of anesthetic effect) at the desired level.

After introducing a few pharmacokinetic notions needed for the second application, we developed the study of the rivaroxaban. First, we established an original model to characterize the concentration evolution of this drug, relying on information collected in the literature. Next we showed that following the recommended posology, rivaroxaban clearance variations of 50% or more could lead to high overdoses. This observation gives a first idea of the possible risks resulting from the simultaneous use of the rivaroxaban and another component affecting its elimination from the body and tends to prove the need for complementary clinical studies. We also bring a contribution to the question of a possible need of monitoring, which is still under debate in the literature, by developing an optimal control whose efficiency and robustness could avoid any risk of overdose.

Table des matières

Introduction	6
1 Systèmes non-négatifs	8
1.1 Notations	8
1.2 Définitions et propriétés	9
1.3 Stabilité	11
1.4 Solutions monotones et non oscillatoires	15
1.5 Exemple : les modèles mamillaires	20
2 Contrôle des systèmes non-négatifs par feedback	24
2.1 Commande optimale	25
2.2 Feedback non-négatif	26
3 Application : l'anesthésie générale	29
3.1 Mise en place du modèle	29
3.1.1 Modèle mamillaire	29
3.1.2 Index bispectral	30
3.1.3 Paramètres et modèle final	32
3.2 Contrôle du système	34
3.3 Simulations numériques	35
4 Eléments de pharmacocinétique	37
4.1 Système ADME	37
4.1.1 Absorption	38
4.1.2 Distribution	38
4.1.3 Métabolisme	39
4.1.4 Excrétion	39
4.2 Fenêtre thérapeutique	40
4.3 Variabilité inter- et intra-individuelle	41
4.4 Aide-mémoire	41
5 Application : le rivaroxaban	43
5.1 Le rivaroxaban	43
5.2 Revue de la littérature	44
5.3 Modélisation du système	46
5.4 Simulations	47
5.5 Modèle de compromis	50
5.6 Analyse du modèle	54

5.6.1	Administration orale	54
5.6.2	Administration continue	60
Conclusion		65
Bibliographie		66
A Loi log-normale		69
B Codes Matlab		70
B.1	Courbes de concentrations	70
B.2	Modèle de compromis	71
C Section 5.4 : Simulations		75
D Section 5.6 : Simulations		84

Introduction

Le but de ce mémoire est l'application au domaine pharmacocinétique d'outils de modélisation et de contrôle. Nous nous intéresserons plus particulièrement au cas d'un anesthésique, le propofol (Diprivan®) [8], et d'un anticoagulant, le rivaroxaban (Xarelto®) [35].

Pour commencer, nous allons développer quelques outils théoriques relatifs aux systèmes dynamiques linéaires non négatifs [10]. Nous définirons donc les concepts de base (matrice essentiellement non-négative, matrice compartimentale,...) et nous démontrerons des théorèmes clés qui nous seront utiles par la suite pour prouver des résultats importants. Dans cette partie théorique, nous développerons également une série de conditions nécessaires et suffisantes pour identifier les systèmes non-négatifs et compartimentaux admettant uniquement des solutions monotones et non oscillatoires. L'étude de tels systèmes est utile dans de nombreuses applications en biologie et en médecine. En effet, il est souvent supposé que la concentration en médicament décroît de façon monotone lorsqu'on cesse de l'administrer dans l'organisme (comme ce sera le cas dans notre application à l'anesthésie). Enfin, nous développerons un contrôle optimal par feedback qui garantit que les trajectoires d'état du système en boucle fermée restent dans l'orthant non-négatif pour des conditions initiales non-négatives.

Nous passerons ensuite à la partie applicative. Nous allons nous intéresser dans un premier temps à l'anesthésie générale et plus particulièrement au cas du propofol qui est utilisé à la fois pour déclencher et maintenir l'anesthésie. Nous utiliserons un modèle mamillaire à trois compartiments [27] pour analyser le problème et nous développerons un contrôle permettant de maintenir la concentration de propofol dans le compartiment central à un niveau bien précis en minimisant le taux d'injection et en maximisant le taux de convergence de la trajectoire du système en boucle fermée vers l'équilibre que l'on veut atteindre. Cependant, même si la concentration en propofol dans le sang nous donne une bonne mesure de la profondeur de l'anesthésie, cette concentration ne peut être mesurée en temps réel durant l'intervention. Nous allons donc utiliser une autre grandeur pour mesurer le niveau de conscience : le signal électroencéphalographique. En pratique, on utilisera l'index bispectral (BIS) comme mesure de l'effet de l'anesthésie [16]. Cet index permet de réunir l'information de l'électroencéphalogramme en un seul nombre variant de 0 (pas d'activité cérébrale) à 100 (pleine conscience). L'objectif va donc être de développer un contrôle optimal par feedback pour maintenir la valeur de BIS à un certain niveau (50 dans notre cas). Pour cela, nous nous appuierons sur les résultats théoriques établis précédemment.

Avant de passer à la seconde application, nous introduirons quelques notions de pharmacocinétique nécessaires à la compréhension de la suite du travail [19] [15].

Dans cette partie, nous aborderons, sans entrer dans les détails, les quatre étapes de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) ainsi que différents concepts de base comme la fenêtre thérapeutique ou encore la variabilité inter- et intra-individuelle.

Après cette introduction des éléments clés de la pharmacocinétique, nous développerons la seconde application. Nous nous intéresserons à un anticoagulant oral commercialisé depuis peu : le rivaroxaban. Cette seconde étude de cas entre dans le cadre d'un projet de recherche interdisciplinaire bien plus vaste lié à l'étude du rivaroxaban et a été élaborée en collaboration avec Flora Musuamba Tshinanu, Docteur à la Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales (FASB) et Louvain Drug Research Institute (LDRI) de l'Université Catholique de Louvain. Cette enrichissante coopération a permis d'apporter à chaque domaine un éclairage nouveau et n'aurait pu se faire sans l'aide de l'équipe du professeur Jean-Michel Dogné du Département de Pharmacie et Institut namurois des sciences de la vie (NARILIS) de l'Université de Namur, et en particulier de Jonathan Douxfls. Le but de cette section est d'abord de mettre sur pied un modèle original permettant de réunir toutes les informations utiles quant à la modélisation du rivaroxaban recueillies dans la littérature [28] [20] [21] [22] [31]. Une fois ce modèle de compromis élaboré, nous l'analyserons et tenterons de mettre en évidence les risques liés à l'utilisation concomitante du rivaroxaban et d'un autre médicament. Peu d'études ont été réalisées à ce sujet et le monde médical n'est pas, à l'heure actuelle, conscient de l'impact des interactions potentielles [6]. Le but de notre analyse va donc être de donner une première idée des dangers auxquels on pourrait s'attendre lors de la prise conjointe du rivaroxaban et d'un autre médicament afin de démontrer la nécessité d'études cliniques complémentaires. Nous nous focaliserons sur un type d'interaction particulier à savoir celles faisant intervenir une variation de la clairance du rivaroxaban, autrement dit, de la capacité de l'organisme à éliminer la substance. Après cette mise en garde, nous mettrons en évidence les avantages que peut présenter une administration continue contrôlée par feedback. L'objectif sera de montrer que, contrairement aux recommandations qui ne préconisent aucun monitoring [35], il peut être bénéfique, du moins dans certaines situations, de pratiquer des ajustements dans la dose administrée. Cette analyse vise donc à apporter une contribution supplémentaire à la question d'un éventuel monitoring qui fait débat dans la littérature [6].

Chapitre 1

Systèmes non-négatifs

Dans ce premier chapitre, nous allons analyser les systèmes non-négatifs d'un point de vue théorique. La majeure partie des résultats présentés est tirée du livre *Nonnegative and Compartmental Dynamical Systems* de Haddad et al. [10].

Après avoir introduit nos notations, nous développerons quelques définitions et propriétés de base des systèmes non-négatifs. Nous nous intéresserons ensuite à la stabilité de tels systèmes. Enfin, nous analyserons différentes conditions nécessaires et/ou suffisantes pour la monotonie et la monotonie partielle d'un système dynamique linéaire non-négatif. Nous illustrerons nos résultats sur un type particulier de systèmes non-négatifs : les systèmes à compartiments et plus particulièrement, les systèmes mamillaires.

1.1 Notations

Précisons tout d'abord les notations que nous utiliserons dans cette partie théorique. Nous nous servirons des lettres minuscules pour représenter les vecteurs et des lettres majuscules pour désigner les matrices. Les lettres majuscules rondes seront utilisées pour les ensembles et enfin, les scalaires seront symbolisés par des lettres minuscules grecques.

En ce qui concerne les différents ensembles, nous noterons \mathbb{R} l'ensemble des réels, \mathbb{R}^n l'ensemble des vecteurs colonnes de dimension n et $\mathbb{R}^{n \times m}$ l'ensemble des matrices de dimension $n \times m$. Nous utiliserons les notations $\bar{\mathbb{R}}_+^n$ et \mathbb{R}_+^n pour désigner respectivement l'orthant non-négatif et l'orthant positif.

Nous noterons également I_n l'identité de dimension n et \mathbf{e} le vecteur unité de dimension n , c'est-à-dire, $\mathbf{e} = [1, \dots, 1]^T$. L'élément i, j d'une matrice A sera symbolisé par l'écriture $A_{(i,j)}$.

Enfin, pour $x \in \mathbb{R}^q$, nous écrirons $x \geqslant 0$ (respectivement $x \gg 0$) pour indiquer que toutes les composantes de x sont non-négatives (respectivement positives).

1.2 Définitions et propriétés

Dans cette partie, nous allons introduire une série de définitions et de résultats à propos des systèmes non-négatifs.

Définition 1.2.1.

Soit $\delta > 0$. Une fonction $u : [0, \delta] \rightarrow \mathbb{R}^m$ est une **fonction non-négative** (respectivement **positive**), si $u(t) \geq 0$ (respectivement $u(t) > 0$) sur l'intervalle $[0, \delta]$.

Définition 1.2.2.

$A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est dite **essentiellement non-négative** ou **Metzler** si pour tous $i, j \in \{1, \dots, n\}$ tels que $i \neq j$, $A_{(i,j)} \geq 0$.

Une matrice est donc essentiellement non-négative si tous ses éléments non diagonaux sont non-négatifs.

Définition 1.2.3.

$A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est dite **non-négative** (respectivement **positive**) si pour tous $i, j \in \{1, \dots, n\}$, $A_{(i,j)} \geq 0$ (respectivement $A_{(i,j)} > 0$).

Définition 1.2.4.

$A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est dite **compartimentale** si A est essentiellement non-négative et si pour tout $j \in \{1, \dots, n\}$, $\sum_{i=1}^n A_{(i,j)} \leq 0$ ou, de manière équivalente, $A^T \mathbf{e} \leq 0$.

Pour illustrer cette définition, prenons par exemple la matrice suivante :

$$A = \begin{pmatrix} -2 & 1 & 0 \\ 1 & -2 & 1 \\ 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}$$

Cette matrice est compartimentale. En effet, elle est essentiellement non-négative (ses éléments non diagonaux sont positifs ou nuls) et la somme des éléments d'une même colonne est bien inférieure ou égale à zéro.

Considérons le système dynamique suivant :

$$\dot{x}(t) = Ax(t), \quad x(0) = x_0, \quad t \geq 0, \quad (1.1)$$

où $x(t) \in \mathbb{R}^n$ et $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$.

Présentons à présent une série de propositions qui seront utiles dans les sections à venir. La première proposition que nous allons développer fait le lien entre une matrice essentiellement non-négative et son exponentielle.

Proposition 1.2.1.

$A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est essentiellement non-négative si et seulement si e^{At} est non-négative pour tout $t \geq 0$.

De plus, si A est essentiellement non-négative et $x_0 \geq 0$, alors $x(t) \geq 0$, pour tout $t \geq 0$, où $x(t)$ désigne la solution de (1.1).

Preuve. Supposons d'abord que A est essentiellement non-négative et montrons que e^{At} est non-négative pour tout $t \geq 0$.

Pour cela, on effectue un *shift* sur les éléments de la matrice A de manière à ce que ses éléments diagonaux deviennent positifs.

On notera donc $A_\alpha = A + \alpha I$ où $\alpha = -\min\{A_{(1,1)}, \dots, A_{(n,n)}\}$.

Cette matrice est non-négative. En effet, pour tout $i \in \{1, \dots, n\}$, $A_{\alpha(i,i)} \geq 0$ par définition de α . De plus, pour tout $i \neq j$, $A_{\alpha(i,j)} = A_{(i,j)} \geq 0$ car A est essentiellement non-négative.

Par le développement en série de la fonction exponentielle, on a

$$e^{A_\alpha t} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{t^k}{k!} A_\alpha^k.$$

Comme A_α est non-négative, on a bien que $e^{A_\alpha t} \geq 0$, pour tout $t \geq 0$.

On peut alors exprimer e^{At} sous la forme suivante :

$$e^{At} = e^{(At+\alpha t)-\alpha t} = e^{-\alpha t} e^{A_\alpha t} \geq 0,$$

pour tout $t \geq 0$.

Supposons à présent que $e^{At} \geq 0$, pour tout $t \geq 0$.

Par la théorie des semi-groupes (voir [13]), nous savons que $(e^{At})_{t \geq 0}$ est un semi-groupe et que

$$Ax_0 = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{e^{At}x_0 - x_0}{t}$$

pour tout x_0 .

Nous pouvons écrire

$$\begin{aligned} A_{(i,j)} &= e_i^T A e_j \\ &= \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{e_i^T e^{At} e_j - e_i^T e_j}{t} \end{aligned}$$

Pour $i \neq j$, nous avons

$$A_{(i,j)} = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{(e^{At})_{(i,j)}}{t} \geq 0.$$

Par définition, A est donc essentiellement non-négative.

Enfin, supposons que A est essentiellement non-négative et que $x_0 \geq 0$. La solution du système (1.1) est

$$x(t) = e^{At} x_0.$$

Comme A est essentiellement non-négative, e^{At} est non-négative ce qui implique que $x(t) \geq 0$, pour tout $t \geq 0$. \square

1.3 Stabilité

Dans cette section, nous allons introduire quelques définitions et théorèmes relatifs à la stabilité des systèmes non-négatifs. Nous ne démontrerons pas tous les résultats ; cependant ils nous seront très utiles dans le développement d'un contrôle non-négatif (voir Section 2.2).

Les définitions suivantes présentent différents types de stabilité pour un équilibre $x(t) = x_e \in \mathbb{R}_+^n$ du système dynamique (1.1) ainsi qu'un résultat important (appelé théorème de Lyapunov) présentant une condition suffisante pour la stabilité d'un système dynamique non-négatif (voir [10] page 14).

Nous noterons $\mathcal{B}_\epsilon(x)$, avec $x \in \mathbb{R}^n$ et $\epsilon > 0$, la boule ouverte centrée en x et de rayon ϵ .

Définition 1.3.1.

L'équilibre $x(t) = x_e \in \mathbb{R}_+^n$ de (1.1) est **stable au sens de Lyapunov** par rapport à \mathbb{R}_+^n si, pour tout $\epsilon > 0$, il existe $\delta = \delta(\epsilon) > 0$ tel que si $x_0 \in \mathcal{B}_\delta(x_e) \cap \mathbb{R}_+^n$, alors $x(t) \in \mathcal{B}_\epsilon(x_e) \cap \mathbb{R}_+^n$, pour tout $t \geq 0$.

Définition 1.3.2.

L'équilibre $x(t) = x_e \in \mathbb{R}_+^n$ de (1.1) est **localement asymptotiquement stable** par rapport à \mathbb{R}_+^n s'il est stable au sens de Lyapunov par rapport à \mathbb{R}_+^n et s'il existe $\delta > 0$ tel que si $x_0 \in \mathcal{B}_\delta(x_e) \cap \mathbb{R}_+^n$, alors $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_e$.

Définition 1.3.3.

L'équilibre $x(t) = x_e \in \mathbb{R}_+^n$ de (1.1) est **globalement asymptotiquement stable** par rapport à \mathbb{R}_+^n s'il est stable au sens de Lyapunov par rapport à \mathbb{R}_+^n et, si pour tout $x_0 \in \mathbb{R}_+^n$, $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_e$.

Théorème 1.3.1 (Théorème de Lyapunov).

Soit \mathcal{D} , un sous ensemble ouvert de \mathbb{R}_+^n contenant x_e , un équilibre du système dynamique linéaire (1.1) où A est essentiellement non-négative.

Supposons qu'il existe une fonction continument différentiable $V : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}$ telle que

$$V(x_e) = 0, \tag{1.2}$$

$$V(x) > 0, \quad x \in \mathcal{D}, \quad x \neq x_e, \tag{1.3}$$

$$\dot{V}(x) \leq 0, \quad x \in \mathcal{D}. \tag{1.4}$$

Alors l'équilibre $x(t) = x_e$ est stable au sens de Lyapunov par rapport à \mathbb{R}_+^n .

De plus, si

$$\dot{V}(x) < 0, \quad x \in \mathcal{D}, \quad x \neq x_e, \tag{1.5}$$

alors l'équilibre $x(t) = x_e$ est asymptotiquement stable par rapport à \mathbb{R}_+^n .

Le but des définitions et des propositions suivantes est de montrer que toute matrice essentiellement non-négative et asymptotiquement stable peut être considérée, modulo une transformation de similarité, comme une matrice compartimentale.

Nous noterons $\sigma(A)$, le spectre de la matrice A .

Définition 1.3.4.

$A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est **stable au sens de Lyapunov** si

$$\sigma(A) \subset \{\lambda \in \mathbb{C} : \operatorname{Re} \lambda \leq 0\}$$

et, si pour tout $\lambda \in \sigma(A)$ tel que $\operatorname{Re} \lambda = 0$, alors λ est semi simple.

Pour rappel, une valeur propre λ est **semi simple** si sa multiplicité algébrique (multiplicité de λ comme racine du polynôme caractéristique) est égale à sa multiplicité géométrique (dimension du sous espace propre associé à λ).

Définition 1.3.5.

$A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est **asymptotiquement stable** (ou Hurwitz) si

$$\sigma(A) \subset \{\lambda \in \mathbb{C} : \operatorname{Re} \lambda < 0\}.$$

Proposition 1.3.1.

Considérons le système dynamique (1.1) où $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est essentiellement non-négative.

Les deux conditions suivantes sont équivalentes :

- *A est asymptotiquement stable*
- *Il existe des vecteurs $p, r \in \mathbb{R}^n$ tels que $p \gg 0$ et $r \gg 0$ et tels que*

$$0 = A^T p + r.$$

Preuve. Dans un premier temps, supposons qu'il existe $p \gg 0$ et $r \gg 0$ tels que $A^T p + r$ est nul.

Montrons que $x_e = 0$ est un équilibre asymptotiquement stable de (1.1). Pour cela, appliquons le théorème de Lyapunov avec $V(x) = p^T x$, pour tout $x \in \mathbb{R}_+^n$.

On a bien

- $V(0) = 0$
- $V(x) = p^T x > 0$, pour tout $x \neq 0$
- $\dot{V}(x) = p^T A x = -r^T x < 0$, pour tout $x \neq 0$.

L'équilibre $x_e = 0$ étant asymptotiquement stable, on en déduit que les valeurs propres des A sont à partie réelle négative et donc que la matrice A est bien asymptotiquement stable.

A présent, supposons que A est asymptotiquement stable.

Comme A est essentiellement non-négative, il existe $\alpha > 0$ et $B \geq 0$ tels que

$$A = B - \alpha I.$$

Comme A est asymptotiquement stable, A est non singulière.

De plus, $\rho(B) - \alpha \in \sigma(A)$ où $\rho(B)$ est le rayon spectral de B . On en déduit que $\alpha > \rho(B)$ c'est-à-dire $\rho(B/\alpha) < 1$ et donc la matrice $\frac{1}{\alpha}B - I$ est inversible. Dès lors,

on peut exprimer l'inverse de la matrice A :

$$\begin{aligned} A^{-1} &= \frac{1}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha} B - I \right)^{-1} \\ &= -\frac{1}{\alpha} \left(I - \frac{1}{\alpha} B \right)^{-1} \\ &= -\frac{1}{\alpha} \sum_{k=0}^{\infty} \left(\frac{1}{\alpha} B \right)^k \leq 0 \end{aligned}$$

Pour tout $r \in \mathbb{R}_+^n$, il existe $p = -A^{-T}r \geq 0$ tel que $A^T p + r = 0$.

Par l'absurde, supposons qu'il existe $x \in \mathbb{R}_+^n$ tel que $x \neq 0$ et $x^T p = 0$. En d'autres termes, il existe $i \in \{1, \dots, n\}$ tel que $p_i = 0$.

Par définition de p , on a

$$-x^T A^{-T} r = 0$$

Comme $-A^{-T} \geq 0$ et $r >> 0$, $-A^{-1}x = 0$ et donc $x = 0$ ce qui contredit nos hypothèses sur x .

On en déduit que $p >> 0$. □

Proposition 1.3.2.

Soit $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ essentiellement non-négative et asymptotiquement stable. Alors il existe une matrice inversible $S \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ainsi qu'une matrice $\hat{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ telle que $\hat{A} = SAS^{-1}$, $\hat{A}_{(i,j)} \geq 0$, pour tout $i \neq j$ et telle que pour tout $j \in \{1, \dots, n\}$, $\sum_{k=1}^n \hat{A}(k, j) \leq 0$.

Preuve. Comme A est asymptotiquement stable, on en déduit par la proposition 1.3.1. qu'il existe $p, r \in \mathbb{R}_+^n$ tels que $A^T p + r = 0$, c'est-à-dire $A^T p = -r << 0$.

Posons $S = \text{diag}[p_1, \dots, p_n]$ où p_i représente la $i^{\text{ème}}$ composante de p .

Analysons la composante i, j de la matrice \hat{A} , pour $i \neq j$:

$$\begin{aligned} \hat{A}_{(i,j)} &= \sum_k \sum_l S_{(i,k)} A_{(k,l)} S_{(l,j)}^{-1} \\ &= p_i A_{(i,j)} p_j^{-1} \\ &\geq 0 \text{ car } A \text{ est essentiellement non-négative et } p \in \mathbb{R}_+^n. \end{aligned}$$

De plus, en transposant la relation $\hat{A} = SAS^{-1}$, on peut exprimer \hat{A}^T de la façon suivante :

$$\hat{A}^T = S^{-T} A^T S^T = S^{-1} A^T S.$$

Donc,

$$S \hat{A}^T e = A^T S e = A^T p << 0.$$

Or, $S >> 0$ est diagonale, d'où $\hat{A}^T e << 0$.

En prenant la $j^{\text{ème}}$ composante de $\hat{A}^T e$, on a donc bien que pour tout $j \in \{1, \dots, n\}$,

$$\sum_{k=1}^n \hat{A}_{(k,j)} \leq 0, \text{ c'est-à-dire que } \hat{A} \text{ est compartimentale.} \quad \square$$

Enfin, les lemmes suivants nous serviront à établir une relation permettant de construire un contrôle non-négatif dans la Section 2.2.

Lemme 1.3.1.

Soit $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, une matrice essentiellement non-négative. Alors A est asymptotiquement stable si et seulement s'il existe un vecteur $p \in \mathbb{R}^n$ tel que $p \gg 0$ et $A^T p \ll 0$.

Lemme 1.3.2.

Soit $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, une matrice essentiellement non-négative. Supposons que $Ae \ll 0$ et $A^T e \ll 0$. Alors $A + A^T < 0$.

Théorème 1.3.2.

Considérons le système dynamique (1.1) où $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est essentiellement non-négative. Si A est asymptotiquement stable alors il existe une matrice diagonale positive $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$ et une matrice définie positive $R \in \mathbb{R}^{n \times n}$ telles que

$$0 = A^T P + PA + R \quad (1.6)$$

Preuve. Supposons que A est essentiellement non-négative et asymptotiquement stable. Par le lemme 1.3.1., il existe $l \in \mathbb{R}^n$, $l \gg 0$ tel que $A^T l \ll 0$. En posant $L = \text{diag}[l_1, \dots, l_n]$, où l_i est la $i^{\text{ème}}$ composante de l , on a

$$A^T L e \ll 0.$$

La matrice LA est essentiellement non-négative et asymptotiquement stable (car L diagonale positive et A essentiellement non-négative et asymptotiquement stable). Ceci implique que la matrice $A^T L$ est également essentiellement non-négative et asymptotiquement stable car $(LA)^T = A^T L^T = A^T L$.

On peut appliquer le lemme 1.3.1. à cette matrice. On en déduit l'existence d'un vecteur $m \in \mathbb{R}^n$, $m \gg 0$ tel que $(A^T L)^T m = L A m \ll 0$.

En posant $M = \text{diag}[m_1, \dots, m_n]$, où m_i est la $i^{\text{ème}}$ composante de m , on a

$$L A M e \ll 0.$$

De plus, comme $A^T L e \ll 0$ et que $m_i > 0$, on a que

$$M A^T L e \ll 0.$$

On peut à présent appliquer le lemme 1.3.2. à LAM . En effet, on a bien que $L A M e \ll 0$ et que $(LAM)^T e = M A^T L e \ll 0$. On a donc la relation suivante :

$$M A^T L + L A M < 0$$

En multipliant à droite et à gauche cette relation par M^{-1} , on a

$$A^T L M^{-1} + M^{-1} L A < 0$$

Enfin, posons $P = L M^{-1}$ et $R = -(A^T P + P A)$.

Ces matrices conviennent. En effet, la relation (1.6) est bien vérifiée, P est diagonale positive car les matrices L et M le sont et R est bien définie positive. \square

1.4 Solutions monotones et non oscillatoires

Dans cette seconde partie théorique, nous allons développer des conditions nécessaires et suffisantes pour la monotonie des solutions d'un système dynamique linéaire non-négatif de la forme

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t), \quad x(0) = x_0, \quad t \geq 0, \quad (1.7)$$

où $x(t) \in \mathbb{R}^n$, $u(t) \in \mathbb{R}^m$, $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ et $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$.

Dans un premier temps, nous allons définir ce qu'est un système dynamique linéaire non-négatif ainsi que la monotonie et la monotonie partielle d'un tel système.

Définition 1.4.1.

Le système dynamique linéaire (1.7) est **non-négatif** si pour toute condition initiale $x(0) \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$ et pour tout $u(t) \geq 0$, $t \geq 0$, la solution $x(t)$ est non-négative pour tout $t \geq 0$.

Définition 1.4.2.

Considérons le système dynamique linéaire non-négatif (1.7) où

- $x_0 \in \mathcal{X}_0 \subset \bar{\mathbb{R}}_+^n$, \mathcal{X}_0 étant un ensemble de conditions initiales dans $\bar{\mathbb{R}}_+^n$
- A est essentiellement non-négative
- B non-négative
- $u(t)$, est non-négatif pour tout $t \geq 0$.

Soient $\hat{n} \leq n$, $\{k_1, k_2, \dots, k_{\hat{n}}\} \subseteq \{1, 2, \dots, n\}$ et $\hat{x} = [x_{k_1}, \dots, x_{k_{\hat{n}}}]^T$.

Autrement dit, le vecteur \hat{x} est donc composé des éléments de x indicés par les entiers $k_1, k_2, \dots, k_{\hat{n}}$.

Le système dynamique linéaire non-négatif (1.7) est **partiellement monotone** par rapport à \hat{x} s'il existe une matrice Q de dimension $n \times n$ telle que

$$Q = \text{diag}[q_1, \dots, q_n],$$

où

$$q_i = \begin{cases} 0 & \text{pour } i \notin \{k_1, \dots, k_{\hat{n}}\} \\ \pm 1 & \text{pour } i \in \{k_1, \dots, k_{\hat{n}}\} \end{cases}$$

De plus, Q est telle que pour toute condition initiale x_0 dans \mathcal{X}_0 , $Qx(t_2) \leq Qx(t_1)$ avec $0 \leq t_1 \leq t_2$, $x(t)$ étant la solution de (1.7) pour tout $t \geq 0$.

Le système dynamique linéaire non-négatif (1.7) est **monotone** s'il existe une matrice Q de dimension $n \times n$ tel que

$$Q = \text{diag}[q_1, \dots, q_n]$$

avec $q_i = \pm 1$, pour tout $i \in \{1, \dots, n\}$.

De plus, Q est telle que pour toute condition initiale x_0 dans \mathcal{X}_0 , $Qx(t_2) \leq Qx(t_1)$ pour tous $0 \leq t_1 \leq t_2$.

La notion de monotonie partielle est très utile en pharmacocinétique. Selon [5], la pharmacocinétique permet d'évaluer la concentration en médicaments au cours du temps ainsi que ses effets sur le corps humain dans le but de déterminer un dosage approprié. Il existe différentes façons de représenter la pharmacocinétique d'un médicament. La plus utilisée consiste à diviser le corps en une série de compartiments (ensemble homogène de molécules sur le plan cinétique, [27]) et à déterminer les échanges entre ces compartiments.

La monotonie partielle permet un comportement oscillatoire dans certains compartiments tout en garantissant la non-oscillation dans les autres compartiments.

Notons également que la monotonie partielle implique la monotonie. De plus, pour qu'un système soit partiellement monotone ou monotone, il faut qu'il soit non-négatif. Nous allons donc développer une condition équivalente à la non-négativité qui sera plus facile à exploiter.

Proposition 1.4.1.

Le système dynamique linéaire (1.7) est non-négatif si et seulement si $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est essentiellement non-négative et $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$ est non-négative.

Preuve. Dans un premier temps, supposons que A est essentiellement non-négative et que B est non-négative et montrons que le système est non-négatif, c'est-à-dire $x(t)$ est non-négatif pour tout $t \geq 0$, $x(t)$ étant la solution de (1.7).

Essayons d'abord de trouver une expression analytique de $x(t)$. Pour cela, nous devons résoudre l'équation différentielle suivante :

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (1.8)$$

Il s'agit d'une équation différentielle ordinaire non homogène. Nous allons donc résoudre d'abord l'équation homogène et ensuite utiliser la méthode de variation des constantes.

L'équation homogène est la suivante : $\dot{x}(t) = Ax(t)$.

La solution de cette équation est

$$x(t) = e^{At}x_0.$$

Appliquons à présent la variation de la constante :

Posons $x(t) = e^{At}v(t)$ et injectons cette expression dans (1.8) :

$$Ae^{At}v(t) + e^{At}\dot{v}(t) = Ae^{At}v(t) + Bu(t)$$

En simplifiant, nous avons

$$\dot{v}(t) = e^{-At}Bu(t).$$

Intégrons cette expression de 0 à t :

$$v(t) - v(0) = \int_0^t e^{-As}Bu(s) \, ds$$

Nous savons que $x(0) = v(0) = x_0$, nous pouvons donc exprimer $v(t)$ de la façon suivante :

$$v(t) = x_0 + \int_0^t e^{-As}Bu(s) \, ds$$

En injectant ce résultat dans l'expression de $x(t)$, nous pouvons conclure que

$$x(t) = e^{At}x_0 + \int_0^t e^{A(t-s)}Bu(s)ds.$$

Par hypothèse, A est essentiellement non-négative ce qui implique que $e^{At} \geq 0$, pour tout $t \geq 0$ (proposition 1.2.1.). Comme $B \geq 0$ par hypothèse, nous pouvons donc conclure que $x(t) \geq 0$ pour tout $t \geq 0$, pour toute condition initiale dans $\bar{\mathbb{R}}_+^n$ et pour tout $u(t) \geq 0$.

Supposons à présent que le système est non-négatif. On peut utiliser l'expression de $x(t)$ en particulier pour $x_0 = 0$ et $u(t) = \delta(t - \hat{t})\hat{u}$, où $\hat{u} \geq 0$ et $t \geq 0$. Dans ce cas, on a

$$\begin{aligned} x(\hat{t}) &= \int_0^{\hat{t}} e^{A(\hat{t}-s)}B\delta(s - \hat{t})\hat{u}ds \\ &= B\hat{u}. \end{aligned}$$

Comme le système est non-négatif, on a que $B\hat{u} \geq 0$, pour tout $\hat{u} \in \bar{\mathbb{R}}_+^m$ et donc B est non-négative.

Enfin, pour montrer que A est essentiellement non-négative, on prend une condition initiale dans $\bar{\mathbb{R}}_+^n$ et on choisit $u(t) = 0$, pour tout $t \geq 0$.

Dans ce cas,

$$x(t) = e^{At}x_0.$$

Par hypothèse, on sait que le système est non-négatif et donc que $x(t) \geq 0$, pour tout $t \geq 0$. On en déduit que $e^{At} \geq 0$, pour tout $t \geq 0$ et on peut conclure par la proposition 1.2.1. que A est essentiellement non-négative. \square

Nous allons à présent décrire une condition suffisante pour la monotonie d'un système dynamique linéaire non-négatif.

Théorème 1.4.1.

Considérons le système dynamique linéaire non-négatif (1.7) où $x_0 \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$, $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est essentiellement non-négative, $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$ est non-négative et $u(t)$ est non-négatif, pour tout $t \geq 0$.

Soient $\hat{n} \leq n$, $\{k_1, k_2, \dots, k_{\hat{n}}\} \subseteq \{1, 2, \dots, n\}$ et $\hat{x} = [x_{k_1}, \dots, x_{k_{\hat{n}}}]^T$.

Supposons qu'il existe une matrice $Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$ telle que

$$Q = \text{diag}[q_1, \dots, q_n],$$

où

$$q_i = \begin{cases} 0 & \text{pour } i \notin \{k_1, \dots, k_{\hat{n}}\} \\ \pm 1 & \text{pour } i \in \{k_1, \dots, k_{\hat{n}}\} \end{cases}$$

et telle que $QA \leq 0$ et $QB \leq 0$.

Alors le système dynamique linéaire non-négatif (1.7) est partiellement monotone par rapport à \hat{x} .

Preuve. On a $\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t)$, pour tout $t \geq 0$.

En prémultipliant par la matrice Q , on a donc

$$Q\dot{x}(t) = QAx(t) + QBu(t).$$

En intégrant de t_1 à t_2 , on obtient le résultat suivant :

$$Qx(t_2) - Qx(t_1) = \int_{t_1}^{t_2} [QAx(t) + QBu(t)] dt$$

Par hypothèse, A est essentiellement non-négative, B est non-négative et $u(t)$ est non-négatif, on peut donc déduire par la proposition 1.4.1. que $x(t) \geq 0$, pour tout $t \geq 0$ et pour toute condition initiale dans \mathbb{R}_+^n .

Par hypothèse, on a également que $QA \leq 0$ et $QB \leq 0$ et donc $QAx(t) \leq 0$ et $QBu(t) \leq 0$, pour tout $t \geq 0$.

On en déduit que

$$Qx(t_2) - Qx(t_1) = \int_{t_1}^{t_2} \underbrace{[QAx(t) + QBu(t)]}_{\leq 0} dt \leq 0$$

On peut donc conclure que, pour toute condition initiale dans \mathbb{R}_+^n ,

$$Qx(t_2) \leq Qx(t_1), \text{ pour tous } 0 \leq t_1 \leq t_2.$$

Le système est donc partiellement monotone. \square

Nous pouvons également énoncer et démontrer une condition nécessaire et suffisante pour la monotonie dans le cas où $u(t) \equiv 0$.

Théorème 1.4.2.

Considérons le système dynamique linéaire non-négatif (1.7) où $x_0 \in \mathbb{R}_+^n$ et $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est essentiellement non-négative.

Soient $\hat{n} \leq n$, $\{k_1, k_2, \dots, k_{\hat{n}}\} \subseteq \{1, 2, \dots, n\}$, $\hat{x} = [x_{k_1}, \dots, x_{k_{\hat{n}}}]^T$.

Le système dynamique linéaire (1.7) est partiellement monotone par rapport à \hat{x} si et seulement s'il existe une matrice $Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$ telle que

$$Q = \text{diag}[q_1, \dots, q_n],$$

où

$$q_i = \begin{cases} 0 & \text{pour } i \notin \{k_1, \dots, k_{\hat{n}}\} \\ \pm 1 & \text{pour } i \in \{k_1, \dots, k_{\hat{n}}\} \end{cases}$$

et telle que $QA \leq 0$.

Preuve. Pour la condition suffisante, il suffit d'appliquer le Théorème 1.4.1. avec $u(t) \equiv 0$.

Pour démontrer la condition nécessaire, supposons que le système est partiellement monotone et montrons que $QA \leq 0$.

Pour montrer cela, nous allons utiliser la théorie des semi-groupes précédemment utilisée dans la proposition 1.2.1.

En développant la composante i, j de la matrice QA , nous avons

$$\begin{aligned}(QA)_{(i,j)} &= e_i^T (QA) e_j \\ &= e_i^T Q \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{e^{At} e_j - e_j}{t} \\ &= \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{e_i^T Q e^{At} e_j - e_i^T Q e_j}{t}\end{aligned}$$

Posons $v(t) = e^{At} e_j$, il s'agit d'une solution du système pour la condition initiale $x_0 = e_j \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$.

En utilisant cette notation, nous avons

$$(QA)_{(i,j)} = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{e_i^T Q v(t) - e_i^T Q v(0)}{t}$$

Nous savons, par hypothèse, que $Qx(t_2) \leq Qx(t_1)$ pour tous $0 \leq t_1 \leq t_2$ et que $x(t)$ est solution du système. Comme $v(t)$ est solution, en prenant $t_1 = 0$ et $t_2 = t$, nous avons que $Qv(t) \leq Qv(0)$ et donc $(QA)_{(i,j)} \leq 0$ et ce pour tous indices i et j . La matrice QA est donc bien non-négative. \square

Enfin, nous pouvons présenter une autre condition suffisante pour la monotonie.

Théorème 1.4.3.

Considérons le système dynamique linéaire non-négatif (1.7) où A est essentiellement non-négative et $x_0 \in \mathcal{X}_0 = \{x_0 \in \mathbb{R}^n | SAx_0 \leq 0\}$, S étant une matrice $n \times n$ inversible.

Si SAS^{-1} est essentiellement non-négative, alors pour toute condition initiale dans \mathcal{X}_0 , $S\dot{x}(t) = SAx(t) \leq 0$, pour tout $t \geq 0$ et $Sx(t_2) \leq Sx(t_1)$, pour tous $0 \leq t_1 \leq t_2$.

Preuve. Soit $y(t) = -SAx(t)$.

Comme $x_0 \in \mathcal{X}_0$, $SAx_0 \leq 0$ et donc $y(0) = -SAx_0 \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$.

$$\begin{aligned}\text{De plus, } \dot{y}(t) &= -SA\dot{x}(t) \\ &= -SA^2x(t) && \text{par définition de } \dot{x}(t) \\ &= SAS^{-1}y(t) && \text{car } Ax(t) = -S^{-1}y(t)\end{aligned}$$

Comme $y(0) \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$ et que SAS^{-1} est essentiellement non-négative par hypothèse, on en déduit que $y(t) \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$, pour tout $t \geq 0$ par la proposition 1.2.1.

Or $y(t) = -SAx(t)$, on en conclut donc que

$$SAx(t) \leq 0,$$

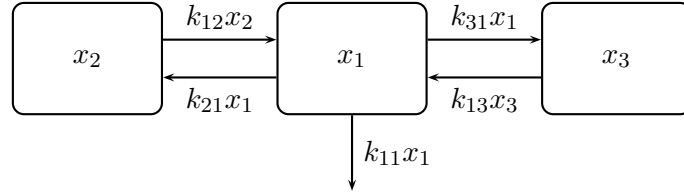
pour tout $t \geq 0$. \square

1.5 Exemple : les modèles mamillaires

Pour illustrer ces différents concepts, nous allons nous intéresser aux modèles à compartiments et plus particulièrement aux modèles mamillaires. D'après [27], un système est dit mamillaire s'il est composé d'un compartiment central ainsi que de différents compartiments périphériques indépendants entre eux et en interaction avec le compartiment central. Nous expliquerons plus en détails ce type de modèle dans le Chapitre 3 traitant de l'anesthésie générale.

Dans un premier temps, nous allons analyser les modèles mamillaires à trois compartiments et montrer que la concentration du compartiment central est monotone en utilisant le Théorème 1.4.3. Ensuite, nous considérerons une forme générale des systèmes mamillaires et montrerons que la concentration du compartiment central décroît de façon monotone.

Un modèle mamillaire à 3 compartiments peut être représenté de la façon suivante :



Une flèche allant d'un compartiment à un autre représente la quantité échangée entre ces deux compartiments pendant un intervalle de temps dt . La quantité sortant d'un compartiment est proportionnelle à la quantité présente dans le compartiment à l'instant t et à l'intervalle de temps dt . On appellera **coefficient de transfert** ce coefficient de proportionnalité. Le coefficient de transfert du compartiment i vers le compartiment j sera noté k_{ji} .

Ce modèle peut être traduit sous forme du système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -(k_{11} + k_{21} + k_{31})x_1(t) + k_{12}x_2(t) + k_{13}x_3(t) \\ \dot{x}_2(t) = k_{21}x_1(t) - k_{12}x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) = k_{31}x_1(t) - k_{13}x_3(t) \end{cases}$$

où $x_i(t)$ représente la concentration dans le compartiment i à l'instant t et où les coefficients $k_{11}, k_{21}, k_{31}, k_{12}, k_{13} \geq 0$ sont les différents coefficients de transfert.

Ce système peut s'écrire sous la forme matricielle $\dot{x}(t) = Ax(t)$ avec

$$A = \begin{pmatrix} -(k_{11} + k_{21} + k_{31}) & k_{12} & k_{13} \\ k_{21} & -k_{12} & 0 \\ k_{31} & 0 & -k_{13} \end{pmatrix}$$

Nous allons prendre $x_0 = [1 \ 0 \ 0]^T$ comme condition initiale. Cet état correspond à une concentration nulle dans tous les compartiments excepté dans le compartiment central. C'est le cas par exemple, lorsqu'on introduit une substance dans l'organisme par injection intraveineuse.

Pour montrer que la concentration du compartiment central est monotone, on va utiliser le Théorème 1.4.3. avec

$$S = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ \frac{k_{21}}{k_{12}k_{11}} & \frac{k_{11} + k_{21}}{k_{12}k_{11}} & \frac{k_{21}}{k_{12}k_{11}} \\ \frac{k_{31}}{k_{13}k_{11}} & \frac{k_{11} + k_{31}}{k_{13}k_{11}} & \frac{k_{31}}{k_{13}k_{11}} \end{pmatrix}$$

Par définition, $\mathcal{X}_0 = \{x_0 \in \mathbb{R}^n | S A x_0 \leq 0\}$. La condition initiale appartient bien à cet ensemble. En effet,

$$\begin{aligned} S A x_0 &= S \begin{pmatrix} -(k_{11} + k_{21} + k_{31}) \\ k_{21} \\ k_{31} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -(k_{11} + k_{21} + k_{31}) \\ \frac{-k_{21}(k_{11} + k_{21} + k_{31}) + k_{21}(k_{11} + k_{21}) + k_{21}k_{31}}{k_{12}k_{11}} \\ \frac{-k_{31}(k_{11} + k_{21} + k_{31}) + k_{21}k_{31} + k_{31}(k_{11} + k_{31})}{k_{13}k_{11}} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -(k_{11} + k_{21} + k_{31}) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &\leq 0 \end{aligned}$$

De plus, $S A S^{-1}$ est essentiellement non-négative si

$$\begin{aligned} k_{12}(k_{11} + k_{31}) - k_{13}k_{31} &\leq 0 \\ k_{13}(k_{11} + k_{21}) - k_{12}k_{21} &\leq 0 \end{aligned}$$

On en déduit donc, par le Théorème 1.4.3., que

$$Sx(t_2) \leq Sx(t_1),$$

pour tous $0 \leq t_1 \leq t_2$.

En particulier, si on prend la première composante de Sx , on a

$$x_1(t_2) \leq x_1(t_1),$$

pour tous $0 \leq t_1 \leq t_2$. Ce qui prouve que la concentration du compartiment central décroît au fil du temps.

Considérons à présent un cas général où on dispose de n compartiments. Le compartiment 1 représente toujours le compartiment central. Le système mamillaire général est donné par

$$\dot{x}(t) = Ax(t), \quad x(0) = x_0, \quad t \geq 0, \quad (1.9)$$

où la matrice A est de la forme suivante

$$A = \begin{pmatrix} -\sum_{j=1}^n k_{j1} & k_{12} & \cdots & k_{1n} \\ k_{21} & -k_{12} & & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ k_{n1} & 0 & & -k_{1n} \end{pmatrix} \quad (1.10)$$

Dans le théorème ci-dessous, on démontre que si on a une concentration initiale non nulle uniquement dans le premier compartiment, alors la concentration dans ce compartiment va décroître de façon monotone au cours du temps.

Théorème 1.5.1.

Considérons le système mamillaire général (1.9) où A est donnée par (1.10) et $x_0 = e_1$ où $e_1 = [1, 0, \dots, 0]^T$.

Alors,

1. DAD^{-1} est symétrique avec $D = \text{diag}[1, d_2, \dots, d_n]$ où, pour tout $j \in \{2, \dots, n\}$,
 $d_j = \sqrt{\frac{k_{1j}}{k_{j1}}}$.
2. Si $\lambda \in \sigma(A)$, alors $\lambda \in \mathbb{R}$ et $\lambda \leq 0$.
3. Le système est partiellement monotone par rapport à x_1 .

Preuve. 1. Développons le produit matriciel suivant :

$$\begin{aligned} DAD^{-1} &= \begin{pmatrix} 1 & & & \\ & d_2 & & \\ & & \ddots & \\ & & & d_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -\sum k_{j1} & k_{12} & \cdots & k_{1n} \\ k_{21} & -k_{12} & & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ k_{n1} & 0 & & -k_{1n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & & & \\ & 1/d_2 & & \\ & & \ddots & \\ & & & 1/d_n \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -\sum k_{j1} & k_{12} & \cdots & k_{1n} \\ d_2 k_{21} & -d_2 k_{12} & & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ d_n k_{n1} & 0 & & -d_n k_{1n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & & & \\ & 1/d_2 & & \\ & & \ddots & \\ & & & 1/d_n \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -\sum k_{j1} & \frac{1}{d_2} k_{12} & \cdots & \frac{1}{d_n} k_{1n} \\ d_2 k_{21} & -k_{12} & & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ d_n k_{n1} & 0 & & -k_{1n} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -\sum k_{j1} & \sqrt{k_{21}k_{12}} & \cdots & \sqrt{k_{n1}k_{1n}} \\ \sqrt{k_{21}k_{12}} & -k_{12} & & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \sqrt{k_{n1}k_{1n}} & 0 & & -k_{1n} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Cette matrice est bien symétrique.

2. Soit $\lambda \in \sigma(A)$. Comme DAD^{-1} est symétrique et que A est semblable à DAD^{-1} , les valeurs propres de A sont réelles.

De plus, A est compartimentale par hypothèse, elle est donc essentiellement non-négative.

On peut appliquer le Théorème 1.3.1. avec

$$V(x) = \mathbf{e}^T x = \sum_{i=1}^n x_i$$

et $x_e = 0$.

En effet, $V(0) = 0$,

$V(x) > 0$ (par la proposition 1.2.1.) et

$$\dot{V}(x) = \mathbf{e}^T Ax = - \sum_{i=1}^n a_{ii} x_i \leq 0.$$

On a donc que $x_e = 0$ est stable au sens de Lyapunov. Cela implique que A est stable au sens de Lyapunov et par définition, $\lambda \leq 0$.

3. Comme DAD^{-1} est symétrique, on sait par la décomposition de Schur qu'il existe une matrice $S \in \mathbb{R}^{n \times n}$ unitaire, c'est-à-dire $SS^T = I_n$, telle que

$$DAD^{-1} = S^T \Lambda S$$

où $\Lambda = \text{diag}[\lambda_1, \dots, \lambda_n]$ avec $\lambda_i \in \sigma(DAD^{-1}) = \sigma(A)$, pour tout $i \in \{1, \dots, n\}$.

Posons $y(t) = Dx(t)$, pour tout $t \geq 0$.

On a donc

$$\dot{y}(t) = DAD^{-1}y(t) = S^T \Lambda Sy(t),$$

pour tout $t \geq 0$.

En résolvant cette équation, on trouve

$$y(t) = S^T e^{\Lambda t} Sy(0),$$

pour tout $t \geq 0$.

On peut à présent exprimer x_1 de la façon suivante :

$$\begin{aligned} x_1(t) &= y_1(t) \\ &= e_1^T y(t) \\ &= e_1^T S^T e^{\Lambda t} Sy(0) \\ &= e_1^T S^T e^{\Lambda t} S e_1 && \text{car } y(0) = Dx_0 = De_1 = e_1 \\ &= z^T e^{\Lambda t} z && \text{avec } z = S e_1 \\ &= \sum_{j=1}^n e^{\lambda_j t} z_j^2, \text{ pour tout } t \geq 0 \end{aligned}$$

En dérivant par rapport au temps, on a donc

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= \sum_{j=1}^n \underbrace{\lambda_j}_{\leq 0 \text{ par 2)}} e^{\lambda_j t} z_j^2 \\ &\leq 0 \end{aligned}$$

On en conclut que le système est partiellement monotone par rapport à x_1 . □

Chapitre 2

Contrôle des systèmes non-négatifs par feedback

Considérons le système dynamique linéaire donné par

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t), \quad x(0) = x_0, \quad t \geq 0 \quad (2.1)$$

$$y(t) = Cx(t) \quad (2.2)$$

où, $x(t) \in \mathbb{R}^n$, $t \geq 0$, est le vecteur d'état,

$u(t) \in \mathbb{R}^m$, $t \geq 0$, est le contrôle,

$y(t) \in \mathbb{R}^m$, $t \geq 0$, est la sortie,

$A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est essentiellement non-négative,

$B \in \mathbb{R}^{n \times m}$ est de la forme suivante :

$$B = \begin{pmatrix} B_S \\ 0_{(n-m) \times m} \end{pmatrix} \text{ avec } B_S \in \mathbb{R}^{m \times m} \text{ inversible,}$$

$$C = \begin{pmatrix} C_S & 0_{m \times (n-m)} \end{pmatrix} \text{ avec } C_S = \text{diag}[c_1, \dots, c_m],$$

(A, B) est stabilisable.

On va restreindre le contrôle aux contrôles de la forme

$$u(t) = B_S^{-1}Ky(t)$$

avec $K = \text{diag}[k_1, \dots, k_m]$.

En utilisant l'expression de ce contrôle, on a

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + BB_S^{-1}K \underbrace{y(t)}_{=Cx(t)}$$

$$\begin{aligned} &= (A + BB_S^{-1}KC)x(t) \\ &= \tilde{A}x(t) \end{aligned}$$

Le système en boucle fermée est donc de la forme

$$\dot{x}(t) = \tilde{A}x(t), \quad x(0) = x_0, \quad t \geq 0$$

La matrice \tilde{A} est essentiellement non-négative. En effet, A est essentiellement non-négative et nous pouvons montrer que $BB_S^{-1}KC$ est également essentiellement non-négative :

$$\begin{aligned} BB_S^{-1}KC &= \begin{pmatrix} B_S \\ 0 \end{pmatrix} B_S^{-1} \text{diag}[k_1, \dots, k_m] \begin{pmatrix} \text{diag}[c_1, \dots, c_m] & 0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} I \\ 0 \end{pmatrix} \text{diag}[k_1, \dots, k_m] \begin{pmatrix} \text{diag}[c_1, \dots, c_m] & 0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \text{diag}[k_1, \dots, k_m] \\ 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \text{diag}[c_1, \dots, c_m] & 0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \text{diag}[c_1 k_1, \dots, c_m k_m] & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Cette matrice est bien essentiellement non-négative.

On est donc assuré que, pour tout $t \geq 0$, la trajectoire $x(t)$ reste dans l'orthant non-négatif quelque soit la condition initiale $x_0 \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$ (proposition 1.2.1.).

2.1 Commande optimale

Nous présenterons dans cette section un résultat tiré du livre de Haddad et al. (voir [10]). Le but du développement est de déterminer la matrice de gain $K \in \mathbb{R}^{m \times m}$ tel que le contrôle $u(t) = B_S^{-1}Ky(t)$ stabilise le système (2.1) et minimise la fonction de performance suivante :

$$J(x_0, u) = \int_0^\infty [x(t)^T R_1 x(t) + u(t)^T R_2 u(t)]$$

où $x_0 \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$,

$R_1 \in \mathbb{R}^{n \times n}$ et $R_2 \in \mathbb{R}^{m \times m}$ sont des matrices de poids telles que $R_1 \geq 0$ et $R_2 > 0$.

Afin d'éliminer la dépendance par rapport à la condition initiale, on peut effectuer une moyennisation de la fonction de performance sur un ensemble linéairement indépendant de conditions initiales. Dans ce cas, on peut alors écrire

$$J(K) = \text{tr}PV$$

où $V = \mathbb{E}[x_0, x_0^T]$ (\mathbb{E} désignant l'espérance)

et $P \geq 0$ est la solution de l'équation de Lyapunov

$$0 = \tilde{A}^T P + P \tilde{A} + \tilde{R}$$

où

$$\tilde{R} = R_1 + C^T K^T B_S^{-T} R_2 B_S^{-1} K C$$

On peut dès lors trouver les conditions d'optimalité en formant le Lagrangien :

$$\mathcal{L}(P, Q, K) = \text{tr} \left\{ PV + Q \left[\tilde{A}^T P + P \tilde{A} + \tilde{R} \right] \right\}$$

où $Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est un multiplicateur de Lagrange.

En représentant la matrice de gain K sous la forme

$$K = \sum_{i=1}^m k_i E_{(i,i)}$$

où $E_{(i,i)}$ est une matrice nulle avec 1 en position (i,i) , les dérivées partielles du Lagrangien s'expriment de la façon suivante :

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial P} = V + Q\tilde{A}^T + \tilde{A}Q$$

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial Q} = \tilde{A}^T P + P\tilde{A} + \tilde{R}$$

$$\frac{1}{2} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial k_i} = \text{tr} C Q P B B_S^{-1} E_{(i,i)} + \sum_{j=1}^m k_j \text{tr} C Q C^T E_{(i,i)}^T B_S^{-T} R_2 B_S^{-1} E_{(j,j)} \quad i = 1, \dots, m$$

On peut alors trouver la matrice de gain K en égalant les dérivées partielles à 0 et en résolvant le système ainsi formé.

2.2 Feedback non-négatif

Dans cette partie, nous allons développer une loi de contrôle pour les systèmes non-négatifs de telle manière à ce que le contrôle $u(t)$ soit lui-même non-négatif. Supposons qu'il existe $x_e \in \mathbb{R}_+^n$ et $v_e \in \mathbb{R}_+^m$ tels que

$$0 = Ax_e + Bv_e \quad (2.3)$$

Supposons que A est asymptotiquement stable. Sans perdre de généralité, on peut considérer que A est une matrice compartimentale asymptotiquement stable. En effet, si elle ne l'est pas, on peut effectuer un changement de variable par la proposition 1.3.2. de manière à ce qu'elle le devienne.

On veut garantir la convergence des trajectoires vers un équilibre $x_e \in \mathbb{R}_+^n$, c'est-à-dire $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_e \geq 0$, tout en garantissant également une entrée de commande non-négative.

On supposera que le contrôle n'est effectué que sur m compartiments séparés et donc $B_S = \text{diag}[b_1, \dots, b_m]$ où $b_i \geq 0$, pour tout $i \in \{1, \dots, m\}$.

Théorème 2.2.1.

Considérons le système dynamique linéaire (2.1) et (2.2)

où, $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ est une matrice compartimentale asymptotiquement stable,

$B \in \mathbb{R}^{n \times m}$ est de la forme suivante :

$$B = \begin{pmatrix} B_S \\ 0_{(n-m) \times m} \end{pmatrix}$$

avec $B_S = \text{diag}[b_1, \dots, b_m]$ et pour tout $i \in \{1, \dots, m\}$, $b_i \geq 0$,

$$C = \begin{pmatrix} C_S & 0_{m \times (n-m)} \end{pmatrix}$$

avec $C_S = \text{diag}[c_1, \dots, c_m]$ et pour tout $i \in \{1, \dots, m\}$, $c_i \geq 0$.

Supposons que, pour un point d'équilibre souhaité $x_e \in \mathbb{R}_+^n$, il existe $v_e \in \bar{\mathbb{R}}_+^m$ tel que (2.3) soit vérifié.

Alors le feedback

$$u_i(t) = \max\{0, \hat{u}_i(t)\}, \quad i = 1, \dots, m$$

où

$$\hat{u}_i(t) = \hat{k}_i c_i(x_i(t) - x_{ei}) + v_{ei}, \quad \hat{k}_i \leq 0, \quad i = 1, \dots, m$$

garantit que l'équilibre $x(t) = x_e$ du système en boucle fermée est asymptotiquement stable pour toute condition initiale $x_0 \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$.

De plus, pour tout $t \geq 0$, $u(t) \geq 0$ et $x(t) \geq 0$ quel que soit $x_0 \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$.

Preuve. Comme A est compartimentale (et donc essentiellement non-négative), le Théorème 1.3.2. nous confirme l'existence d'une matrice diagonale positive $P = \text{diag}[p_1, \dots, p_n] \in \mathbb{R}^{n \times n}$ et d'une matrice définie positive $R \in \mathbb{R}^{n \times n}$ telles que

$$0 = A^T P + P A + R \quad (2.4)$$

On va utiliser le Théorème 1.3.1. pour montrer que x_e est asymptotiquement stable. Considérons la fonction de Lyapunov suivante :

$$V(x) = (x - x_e)^T P (x - x_e)$$

On a bien que $V(x_e) = 0$ et que $V(x) > 0$, pour tout $x(t) \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$ car P est diagonale positive et donc définie positive. Il reste donc à montrer que $\dot{V}(x) \leq 0$, pour tout $x(t) \in \bar{\mathbb{R}}_+^n$.

Calculons la dérivée de cette fonction le long des trajectoires :

$$\begin{aligned} \dot{V}(x(t)) &= 2(x(t) - x_e)^T P \dot{x}(t) \\ &= 2(x(t) - x_e)^T P (A x(t) + B u(t)) \\ &= 2(x(t) - x_e)^T P (A(x(t) - x_e) + B(u(t) - v_e)) \text{ par (2.3)} \\ &= -(x(t) - x_e)^T R (x(t) - x_e) + 2(x(t) - x_e)^T P B (u(t) - v_e) \text{ par (2.4)} \\ &= -(x(t) - x_e)^T R (x(t) - x_e) + 2 \sum_{i=1}^m \underbrace{p_i b_i (x_i(t) - x_{ei})(u_i(t) - v_{ei})}_{(*)} \end{aligned}$$

Notons

$$\mathcal{I}_{x_0} = \{t \in [0, \infty) : \hat{u}_i(t) < 0\}.$$

On va à présent séparer notre étude en deux cas :

Cas 1 : $\hat{u}_i(t) < 0$, pour tout $t \in \mathcal{I}_{x_0}$, $i = 1, \dots, m$

Comme $\hat{u}_i(t) < 0$ et $\hat{k}_i \leq 0$, on a que $x_i(t) - x_{ei} \geq 0$.

De plus,

$$u_i(t) = \max\{0, \hat{u}_i(t)\} = 0.$$

On a donc

$$(*) = - \underbrace{p_i}_{\geq 0} \underbrace{b_i}_{\geq 0} \underbrace{v_{ei}}_{\geq 0} \underbrace{(x_i(t) - x_{ei})}_{\geq 0} \leq 0$$

Cas 2 : $\hat{u}_i(t) \geq 0$, pour tout $t \in [0, \infty) \setminus \mathcal{I}_{x_0}$, $i = 1, \dots, m$

Dans ce cas,

$$u_i(t) = \max\{0, \hat{u}_i(t)\} = \hat{u}_i(t)$$

$$\begin{aligned} (*) &= p_i b_i (x_i(t) - x_{ei}) (\hat{u}_i(t) - v_{ei}) \\ &= p_i b_i (x_i(t) - x_{ei}) (\hat{k}_i c_i (x_i(t) - x_{ei}) + v_{ei} - v_{ei}) \\ &= p_i b_i \underbrace{\hat{k}_i}_{\leq 0} c_i (x_i(t) - x_{ei})^2 \leq 0 \end{aligned}$$

Dans les deux cas, on a donc

$$\dot{V}(x(t)) \leq -(x(t) - x_e)^T R (x(t) - x_e) < 0, \quad x(t) \neq x_e, \quad t \geq 0$$

car R est définie positive.

Cela montre que l'équilibre $x(t) = x_e$ du système en boucle fermée est asymptotiquement stable pour toute condition initiale $x_0 \in \mathbb{R}_+^n$.

Enfin, $u(t) \geq 0$ par définition. De plus, comme $Bu(t) \geq 0$, on en déduit par la proposition 1.4.1. que le système est non-négatif, c'est-à-dire, $x(t) \geq 0$, pour tout $t \geq 0$ et pour toute condition initiale $x_0 \in \mathbb{R}_+^n$. \square

Remarquons que l'on peut choisir n'importe quelle valeur de \hat{k}_i pour autant que $\hat{k}_i \leq 0$. Cependant, afin d'améliorer les performances du système, on peut considérer la fonction de coût

$$J(x_0, u) = \int_0^\infty [(x(t) - x_e)^T R_1 (x(t) - x_e) + (u(t) - v_e)^T R_2 (u(t) - v_e)] dt$$

et résoudre les conditions nécessaires d'optimalité présentées à la Section 2.1 avec $V = \mathbb{E}[(x_0 - x_e), (x_0 - x_e)^T]$ et $B_S = I_m$.

On choisit alors $\hat{k}_i = \min\{0, k_i\}$, $i = 1, \dots, m$.

Chapitre 3

Application : l'anesthésie générale

Nous allons maintenant analyser une situation concrète : l'anesthésie générale. Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'injection de propofol dans l'organisme.

Sur base des différents éléments théoriques développés dans les chapitres antérieurs, nous tenterons de construire un contrôle permettant de stabiliser la profondeur de l'anesthésie à un niveau désiré. La modélisation et les paramètres utilisés dans ce chapitre sont principalement tirés du livre *Nonnegative and Compartmental Dynamical Systems* de Haddad et al. [10].

3.1 Mise en place du modèle

Avant de détailler le modèle que nous utiliserons, essayons d'en savoir un peu plus sur l'anesthésie et le propofol. Selon [18], l'anesthésie a pour but de supprimer la sensibilité et peut être considérée comme un état de coma contrôlé et réversible. L'anesthésie générale associe trois effets : l'analgésie (suppression de la sensibilité), la perte de conscience et le relâchement musculaire.

Depuis l'antiquité, les hommes ont tenté de trouver des remèdes pour calmer les souffrances des patients. Les premières drogues utilisées furent la mandragore et le chanvre indien. En 1800, Sir Humphrey Davy découvre le protoxyde d'azote plus couramment appelé gaz hilarant. L'efficacité de cette substance n'étant pas garantie pour les interventions de longues durées, les recherches se poursuivirent. Les propriétés anesthésiantes de l'éther furent découvertes en 1818 par Faraday et celles du chloroforme en 1847 par le docteur Simpson.

Le propofol, quant à lui, fut découvert début des années 70. Le propofol, également appelé diprivan, est un agent anesthésique intraveineux d'action rapide employé pour le maintien et l'induction de l'anesthésie. Il est utilisé pour les anesthésies générales de courtes ou de longues durées. Selon [8], cet agent anesthésique est devenu populaire par sa capacité à réduire les effets secondaires de l'anesthésie comme les nausées et à permettre ainsi aux patients une récupération plus rapide.

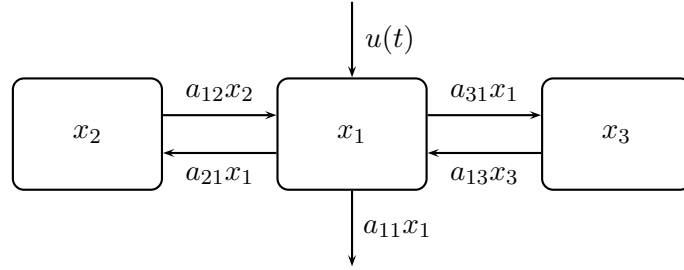
3.1.1 Modèle mamillaire

L'organisme peut être modélisé par un système à trois compartiments (voir [24]) comme ceux développés dans la Section 1.5, le compartiment central représentant

le système sanguin et les organes richement vascularisés et les deux compartiments périphériques englobant différents groupes de tissus. L'un contient des tissus s'équilibrant plus rapidement avec le compartiment central (tissus digestifs et musculaires) et l'autre les tissus à équilibration lente (tissus adipeux).

Lors de son introduction dans l'organisme, le propofol provoque une perte de conscience rapide (après 20 à 40 secondes) et sa concentration évolue suivant deux processus : la distribution et l'élimination (par voie rénale). Il va donc y avoir un transfert du compartiment central vers les différents compartiments périphériques. Par cette redistribution continue, la concentration dans le compartiment central diminue assez vite. Cela implique que, malgré une demi-vie d'élimination relativement longue, le rétablissement se fait rapidement. Pour maintenir l'anesthésie, il faut donc injecter la substance continuellement. Il se produit également un transfert dans le sens inverse par diffusion passive et une élimination à partir du compartiment central.

Le modèle peut être représenté par le schéma suivant :



Ce modèle peut être traduit en terme de système d'équations différentielles de la façon suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -(a_{11} + a_{21} + a_{31})x_1(t) + a_{12}x_2(t) + a_{13}x_3(t) + u(t) \\ \dot{x}_2(t) = a_{21}x_1(t) - a_{12}x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) = a_{31}x_1(t) - a_{13}x_3(t) \end{cases}$$

où $x_i(t)$ représente la masse de propofol dans le compartiment i à l'instant $t \geq 0$, le compartiment 1 étant le compartiment central.

Le terme de contrôle $u(t)$, $t \geq 0$, correspond au taux d'injection en g/min de propofol dans le compartiment central.

Les différents coefficients a_{ij} sont les taux (constants) en min^{-1} de transfert du compartiment j vers le compartiment i .

Enfin, le coefficient $a_{11} \geq 0$ représente le taux d'élimination (à partir du compartiment central) en min^{-1} .

3.1.2 Index bispectral

Notre objectif est de maintenir la concentration de propofol dans le compartiment central à un certain niveau ($3, 4 \mu\text{g/ml}$, voir [14]) tout en minimisant le taux de propofol injecté et en maximisant le taux de convergence de la trajectoire du système en boucle fermée vers l'équilibre souhaité.

Cependant, bien que la concentration de propofol dans le sang procure une bonne

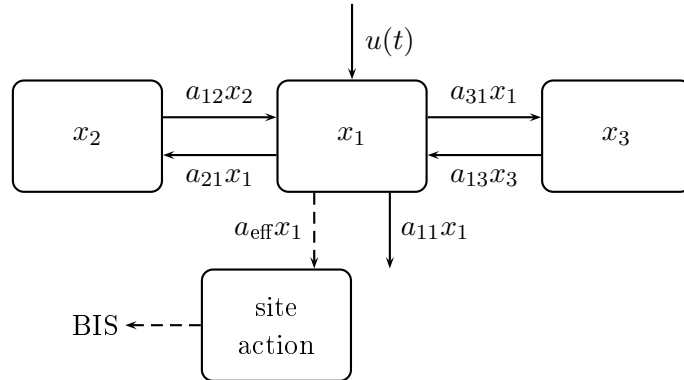
mesure de la profondeur de l'anesthésie, elle ne peut être mesurée en temps réel durant l'intervention. Pour contourner ce problème, le signal électroencéphalographique (EEG), procurant un suivi en temps réel de l'activité du système nerveux, peut être utilisé pour quantifier le niveau de conscience.

Dans notre application, nous allons utiliser l'index bispectral pour mesurer l'effet de l'anesthésie. Cet index est un nombre sans dimension obtenu à partir de l'EEG variant continuellement de 0 à 100 où 100 représente une activité cérébrale normale et 0 indique une absence de signal.

Il peut être montré que l'index bispectral décroît linéairement en fonction de la concentration de propofol dans le sang (voir [16]), il est donc pertinent d'utiliser cette mesure pour caractériser la profondeur de l'anesthésie.

En réalité, il y a un décalage entre le moment où on injecte le propofol et le pic de concentration observé par le BIS. Ce décalage correspond au passage de la barrière hémato-encéphalique, une barrière physiologique entre le système sanguin et le système nerveux central. Le pic survient après l'équilibration entre la concentration dans le cerveau et la concentration dans le compartiment central. Nous allons donc considérer un quatrième compartiment que nous appellerons le **site d'action**.

Nous pouvons à présent schématiser le modèle de la façon suivante :



où a_{eff} est une constante positive en min^{-1} .

L'index bispectral est relié à la concentration en propofol dans le site d'action via la formule suivante :

$$\text{BIS}(c_{\text{eff}}(t)) = \text{BIS}_0 \left(1 - \frac{c_{\text{eff}}^{\gamma}(t)}{c_{\text{eff}}^{\gamma}(t) + \text{EC}_{50}^{\gamma}} \right)$$

où BIS_0 est l'indice bispectral de base (par convention cet indice est évalué à 100), c_{eff} est la concentration en propofol (en grammes/litres) dans le site d'action, EC_{50}^{γ} est la concentration en propofol lorsque l'indice bispectral est égal à 50 (représente la sensibilité du patient) et γ est le degré de nonlinéarité.

Nous pouvons représenter l'index bispectral en fonction de la concentration en propofol dans le site d'action (c_{eff}). Le résultat obtenu est représenté à la figure 3.1.

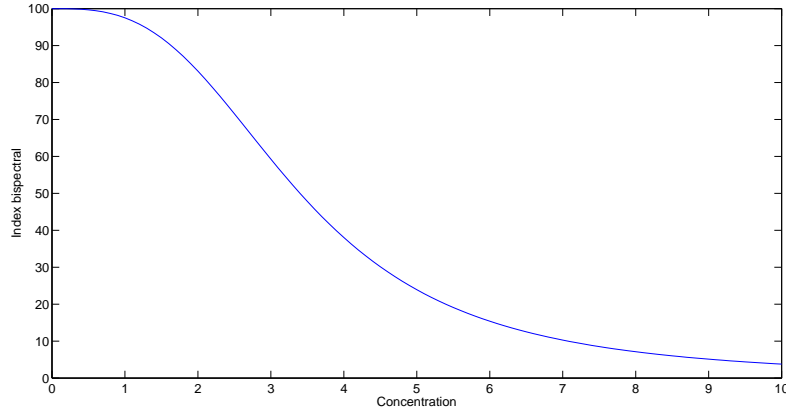


FIGURE 3.1 – BIS en fonction de la concentration en propofol dans le site d'action

Nous constatons que plus la concentration en propofol dans le site d'action augmente, plus l'index bispectral diminue. Nous remarquons également un changement de concavité lorsque l'index bispectral devient inférieur à 50.

3.1.3 Paramètres et modèle final

Notons V_c le volume, en litres, du compartiment central. Ce volume peut être approximé par $V_c = 0.159 \times M$ où M représente la masse en kilos du patient. Dans notre étude, nous supposons que $M = 70$ kg.

Connaissant le volume du compartiment central, la concentration de propofol dans ce compartiment est donnée par x_1/V_c .

La masse de propofol que l'on souhaite atteindre dans le compartiment central pour le maintien de l'anesthésie est donc

$$\begin{aligned} x_{e1} &= \text{concentration désirée} \times V_c \\ &= 4 \times 0.159 \times 70 \\ &= 44.52 \text{ mg} \end{aligned}$$

A l'équilibre, on aura également (en annulant $\dot{x}_2(t)$ et $\dot{x}_3(t)$ dans le système d'équations différentielles) que $x_{e2} = \frac{a_{21}}{a_{12}}x_{e1}$ et $x_{e3} = \frac{a_{31}}{a_{13}}x_{e1}$.

On peut écrire la relation suivante entre la concentration dans le site d'action et celle du compartiment central :

$$\dot{c}_{\text{eff}}(t) = a_{\text{eff}} \left(\frac{x_1(t)}{V_c} - c_{\text{eff}}(t) \right), \quad c_{\text{eff}}(0) = \frac{x_1(0)}{V_c}, \quad t \geq 0$$

Résolvons cette équation différentielle pour $x_1(0) = 0$, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de propofol dans le compartiment central à l'instant initial. Pour trouver la solution de cette équation, nous allons utiliser la méthode de variation de la constante.

L'équation homogène est la suivante : $\dot{c}_{\text{eff}}(t) = -a_{\text{eff}}c_{\text{eff}}(t)$

La solution de cette équation est

$$c_{\text{eff}}(t) = ce^{-a_{\text{eff}}t}$$

Appliquons à présent la variation de la constante :

Posons $c_{\text{eff}}(t) = c(t)e^{-a_{\text{eff}}t}$, on a

$$\dot{c}_{\text{eff}}(t) = -a_{\text{eff}}c(t)e^{-a_{\text{eff}}t} + \dot{c}(t)e^{-a_{\text{eff}}t} = -a_{\text{eff}}c(t)e^{-a_{\text{eff}}t} + \frac{x_1(t)}{V_c}a_{\text{eff}}$$

Donc,

$$\dot{c}(t) = e^{a_{\text{eff}}t} \frac{x_1(t)}{V_c} a_{\text{eff}}$$

En intégrant de 0 à t , nous avons

$$c(t) - c(0) = \int_0^t e^{a_{\text{eff}}s} \frac{x_1(s)}{V_c} a_{\text{eff}} ds$$

Et donc,

$$c_{\text{eff}}(t) = c(0)e^{-a_{\text{eff}}t} + e^{-a_{\text{eff}}t} \int_0^t e^{a_{\text{eff}}s} \frac{x_1(s)}{V_c} a_{\text{eff}} ds$$

Enfin, comme $c_{\text{eff}}(0) = 0$, nous avons

$$c_{\text{eff}}(t) = \int_0^t e^{-a_{\text{eff}}(t-s)} a_{\text{eff}} \frac{x_1(s)}{V_c} ds$$

Dans un premier temps, on va supposer que le compartiment central et le site d'action s'équilibrent instantanément. Dans ce cas, a_{eff} tend vers l'infini et nos deux compartiments ont la même concentration.

On peut donc écrire

$$c_{\text{eff}}(t) = \frac{x_1(t)}{V_c}.$$

Nous fixerons les paramètres suivants : $\text{EC}_{50} = 3.4 \mu\text{g/ml}$, $\gamma = 3$ et $\text{BIS}_0 = 100$. Nous utiliserons également les différents paramètres pharmacocinétiques suivants :

a_{11}	a_{21}	a_{12}	a_{31}	a_{13}
0.152	0.207	0.092	0.040	0.0048

Notre modèle peut alors s'écrire sous la forme

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) &= Cx(t) \end{aligned}$$

avec $x = [x_1, x_2, x_3]^T$

$$\begin{aligned} A &= \begin{pmatrix} -(a_{11} + a_{21} + a_{31}) & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & -a_{12} & 0 \\ a_{31} & 0 & -a_{13} \end{pmatrix} \\ B &= \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \\ C &= \begin{pmatrix} \frac{1}{V_c} & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

3.2 Contrôle du système

En utilisant les raisonnements de la Section 2.1, on peut construire un contrôle non-négatif en minimisant la fonction de performance

$$J(x_0, u) = \int_0^\infty [(x(t) - x_e)^T R_1 (x(t) - x_e) + (u(t) - v_e)^T R_2 (u(t) - v_e)] dt$$

avec $R_1 = I_3 \text{ mg}^{-1}$ et $R_2 = 4 \text{ min}^2 \text{mg}^{-1}$.

En résolvant les conditions nécessaires d'optimalité avec $V = I_3$ et $B_S = 1$, on trouve $k_{\text{opt}} = -17,99 \text{ min}^{-1}$.

On peut montrer que l'équilibre x_e est asymptotiquement stable en utilisant le Théorème 2.1.1. Vérifions donc les hypothèses de ce théorème.

Pour notre application, $n = 3$ et $m = 1$. Montrons tout d'abord que A est compartimentale.

En effet, A est essentiellement non-négative car $a_{ij} \geq 0$, pour tous $i \neq j$, $i, j = 1, 2, 3$. De plus,

$$\begin{aligned} A^T e &= \begin{pmatrix} -(a_{11} + a_{21} + a_{31}) & a_{21} & a_{31} \\ a_{12} & -a_{12} & 0 \\ a_{13} & 0 & -a_{13} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -(a_{11} + a_{21} + a_{31}) + a_{21} + a_{31} \\ a_{12} - a_{12} \\ a_{13} - a_{13} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -a_{11} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \leq 0 \end{aligned}$$

La matrice A est donc compartimentale. Elle est également asymptotiquement stable. En effet, via Matlab, nous pouvons calculer le spectre de cette matrice :

$$\sigma(A) = \{-0.452; -0.0398; -0.00373\}.$$

Toutes les valeurs propres de A sont à partie réelle strictement négative et donc A est bien asymptotiquement stable.

Nous avons également $B_S = 1 \geq 0$ et $C_S = \frac{1}{V_c} \geq 0$.

En prenant $v_e = a_{11}x_{e1}$, nous avons bien que $Ax_e + Bv_e = 0$. En effet,

$$\begin{aligned} Ax_e + Bv_e &= \begin{pmatrix} -(a_{11} + a_{21} + a_{31}) & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & -a_{12} & 0 \\ a_{31} & 0 & -a_{13} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{e1} \\ x_{e2} \\ x_{e3} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} a_{11}x_{e1} \\ &= \begin{pmatrix} -(a_{11} + a_{21} + a_{31}) & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & -a_{12} & 0 \\ a_{31} & 0 & -a_{13} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_{e1} \\ \frac{a_{21}}{a_{12}}x_{e1} \\ \frac{a_{31}}{a_{13}}x_{e1} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} a_{11}x_{e1} \\ &= \begin{pmatrix} -a_{11}x_{e1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} a_{11}x_{e1} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Nos hypothèses sont donc bien vérifiées.

Comme $k_{\text{opt}} < 0$, le contrôle

$$u(t) = \max\{0, \hat{u}(t)\},$$

où

$$\hat{u}(t) = \frac{k}{V_c}(x_1(t) - x_{e1}) + a_{11}x_{e1},$$

garantit que l'équilibre x_e est asymptotiquement stable.

3.3 Simulations numériques

Dans cette section, nous allons représenter graphiquement la concentration dans le compartiment central (qui est également la concentration dans le site d'action), le contrôle et l'index bispectral en fonction du temps. Pour obtenir ces graphes, nous avons intégré le système d'équations différentielles établi dans la Section 3.1.1 avec comme condition initiale l'état nul, c'est-à-dire, $x_0 = [0, 0, 0]^T$. Pour ce faire, nous avons utilisé le logiciel Matlab et plus précisément la fonction *ode45* qui se base sur la méthode de Runge-Kutta à pas variable (voir [33]).

Le graphe suivant représente la concentration dans le compartiment central en fonction du temps.

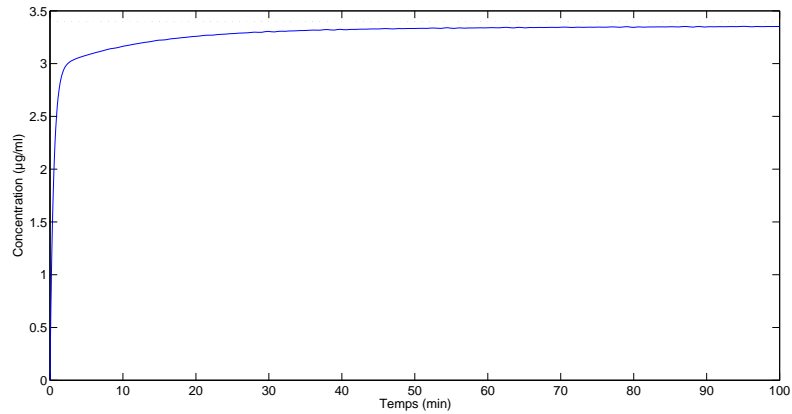


FIGURE 3.2 – Concentration en fonction du temps

Nous pouvons voir que la concentration augmente très rapidement dans les premières minutes et se stabilise ensuite aux alentours de $3.4 \mu\text{g/ml}$ qui est bien la concentration que nous désirions atteindre. En effet, la concentration passe de $1.45 \mu\text{g/ml}$ après 30 secondes à $2.97 \mu\text{g/ml}$ après seulement 2 minutes. Dix minutes après l'injection, la concentration est de $3.16 \mu\text{g/ml}$ ce qui est déjà fort proche de la concentration désirée.

Nous pouvons également regarder comment se comporte le contrôle (taux d'injection de propofol dans le compartiment central) en fonction du temps. Le résultat est présenté à la figure 3.3.

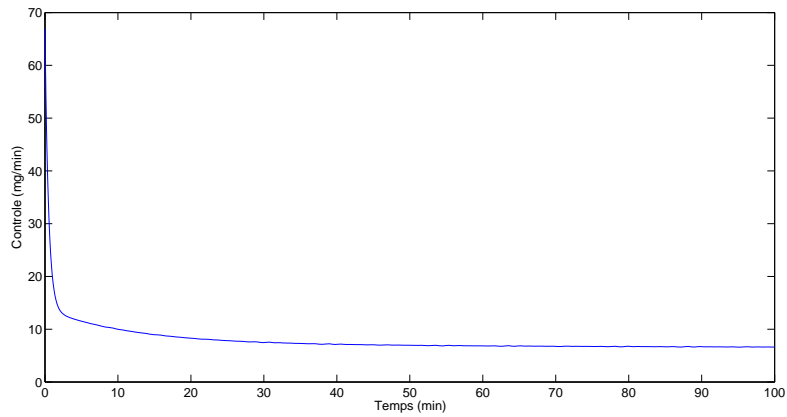


FIGURE 3.3 – Contrôle en fonction du temps

Nous constatons qu'au tout début de l'anesthésie, il faut introduire une quantité assez élevée de propofol pour atteindre la concentration désirée. Au fur et à mesure que la concentration dans le compartiment central augmente, le taux de propofol injecté diminue. Ensuite, ce taux se stabilise aux alentours de 10 mg/min.

Enfin, nous pouvons également voir comment l'index bispectral évolue au cours du temps :

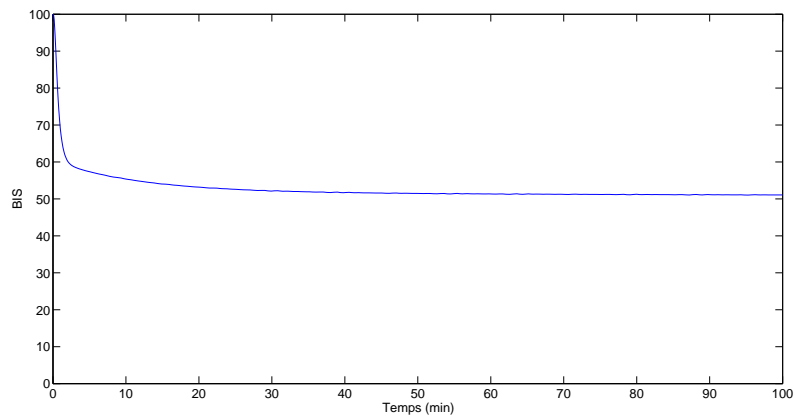


FIGURE 3.4 – Index bispectral en fonction du temps

Au début de l'anesthésie, le patient est encore pleinement conscient (BIS= 100). Ensuite, l'index bispectral diminue et se stabilise aux alentours de 50.

Chapitre 4

Eléments de pharmacocinétique

Le mot *pharmacocinétique* vient du grec *φάρμακων* [pharmakon] qui signifie à la fois le "poison" et le "remède", et du grec *κίνησις* [kinesis] qui peut être traduit par "mouvement".

Selon [19], on peut définir la pharmacocinétique de la façon suivante :

"Branche de la pharmacologie ayant pour objet l'étude descriptive qualitative et quantitative du devenir des médicaments dans un organisme vivant.

La pharmacocinétique s'intéresse à l'évolution des concentrations d'un médicament et de ses métabolites éventuels après (ou au cours de) son administration. Elle couvre l'étude des différentes étapes du devenir du médicament (ADME, Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination) en fonction du temps et de la dose administrée. Cette étude de la cinétique du médicament dans le sang, les tissus, les excréta, conduit à la détermination de divers paramètres : demi-vies, volumes de distribution, constantes de résorption, d'élimination, de transfert, clairances, et à l'établissement de modèles dits "pharmacocinétiques" pouvant être interprétés mathématiquement et permettant de simuler le devenir du médicament dans différentes conditions d'administration. On peut opposer dans une définition simple la pharmacodynamie et la pharmacocinétique : la pharmacodynamie étudie l'action du médicament sur l'organisme, la pharmacocinétique l'effet de l'organisme sur le médicament."

4.1 Système ADME

La pharmacocinétique comprend 4 étapes :

- **A**bsorption
- **D**istribution
- **M**étabolisme
- **E**xcrétion

Dans cette section, nous allons développer ces différentes étapes couramment regroupées sous le terme de système **ADME** (voir [5], [15], [17]).

4.1.1 Absorption

L'absorption est la première phase pharmacocinétique. Il s'agit du processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale (sang). Cette étape est fortement influencée par la voie d'administration. La voie de référence est la voie intra-veineuse (IV) car celle-ci permet à toute la dose administrée d'atteindre l'organisme.

Il existe de nombreuses autres voies d'administration (voie orale, voie sub-linguale consistant à laisser le médicament fondre sous la langue, voie sous-cutanée, voie intramusculaire, ...). Ici, nous nous intéresserons plus précisément à l'administration orale car c'est cette voie qui sera employée dans notre étude du rivaroxaban.

La voie orale est la plus couramment utilisée que ce soit pour des substances liquides ou solides ainsi que pour des traitements locaux ou généraux. L'absorption a lieu le long du tube digestif, principalement au niveau de l'intestin grêle. Outre les caractéristiques du médicament (caractéristiques physico-chimique, ...) , les caractéristiques liées à l'individu, comme l'âge et le PH digestif, peuvent également influencer l'efficacité d'absorption. Cette méthode présente différents avantages : elle est facile à administrer, elle est généralement bien acceptée par les patients et présente peu de risques de surdosage.

Comme nous l'avons vu précédemment, la quantité de médicament atteignant la circulation sanguine dépend de nombreux facteurs. De plus, une certaine quantité de la dose absorbée est éliminée avant même d'atteindre la circulation (métabolisation par le foie avant l'entrée dans la circulation générale appelée "effet de premier passage hépatique").

On appelle **biodisponibilité** la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale du patient. Pour mesurer la quantité de substance atteignant la système sanguin, on multiplie la dose administrée par un facteur de biodisponibilité souvent désigné par la lettre F .

$$\text{Quantité atteignant la circulation} = F \times \text{Dose}$$

On parle de biodisponibilité absolue lorsqu'on prend la voie intra-veineuse comme voie de référence. Une substance administrée par IV aura donc une biodisponibilité de 1. Un médicament ayant une biodisponibilité de 0.5 est donc assimilé à 50%, autrement dit, la moitié de la dose administrée se retrouve dans le sang.

4.1.2 Distribution

Une fois dans la circulation sanguine, le médicament va se répartir dans l'organisme pour atteindre son site d'action. Nous n'entrerons pas dans les détails en ce qui concerne les processus de diffusion. Nous allons néanmoins nous attarder quelques instants sur un paramètre pharmacocinétique important à ce niveau : le **volume de distribution** (V). Il s'agit du volume virtuel (théorique) dans lequel le médicament devrait se distribuer pour atteindre la concentration observée au niveau plasmatique (le plasma étant la partie liquide du sang).

Autrement dit, ce volume est défini par le rapport entre la quantité de médicament présente dans l'organisme à l'instant t et la concentration plasmatique à cet instant.

$$V = \frac{\text{Quantité dans l'organisme à l'instant } t}{\text{Concentration plasmatique à l'instant } t}$$

Passons à présent à la troisième étape pharmacocinétique.

4.1.3 Métabolisme

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte d'un ensemble de processus. D'une part, les substances administrées sont éliminées sous forme inchangée (voir phase 4). D'autre part, une partie de ces substances subit des transformations qui modifient leur structure chimique, c'est ce qu'on appelle le métabolisme des médicaments.

Nous ne détaillerons pas les réactions intervenant dans cette phase. Nous nous contenterons de dire que ce métabolisme se déroule principalement dans le foie et fait intervenir deux types de réactions : des réactions dites de phase I (oxydation des médicaments qui conduit à la formation de métabolites) et des réactions de phase II (phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées hydrosolubles).

4.1.4 Excrétion

L'excrétion (ou élimination) est une étape très importante car sans elle, il y aurait une accumulation des substances thérapeutiques dans l'organisme. Il existe différentes voies d'élimination, les plus courantes étant les voies hépatique (via le foie par le biais du système biliaire) et rénale (élimination dans les urines).

A cette étape, il faut mettre en évidence la notion de **clairance** (Cl). Celle-ci représente la capacité globale de l'organisme à éliminer une substance. Elle est précisément définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps et est donc exprimée généralement en l/h. Plus la clairance sera élevée, plus l'élimination du médicament sera rapide.

A partir de la notion de clairance, on peut définir le **taux d'élimination** (k_e). Il s'agit de la fraction de médicament dans l'organisme éliminée par unité de temps. Ce taux s'exprime en fonction de la clairance et du volume de distribution de la façon suivante :

$$k_e = \frac{Cl}{V}$$

Son unité dépend des unités choisies pour exprimer la clairance et le volume. Si l'unité choisie pour la clairance est le l/h et que le volume est exprimé en l, le taux d'élimination sera exprimé en h^{-1} .

Il est également nécessaire de considérer les vitesses de réactions. Celles-ci peuvent être d'ordre zéro ou du premier ordre.

Une réaction d'ordre zéro est une réaction qui se produit à vitesse constante, indépendamment de la concentration en médicament dans l'organisme. Supposons, par exemple, que la substance A est éliminée suivant une réaction d'ordre zéro (c'est notamment le cas de l'élimination des alcools). La vitesse d'élimination du médicament A peut alors s'écrire sous la forme d'une équation différentielle :

$$\frac{dA}{dt} = -k_e^*$$

où k_e^* est le taux d'élimination d'ordre zéro.

En revanche, une réaction du premier ordre est une réaction dont la vitesse est proportionnelle à la concentration en médicament dans l'organisme. Si le médicament A est éliminé suivant une réaction du premier ordre (c'est le cas de la plupart des médicaments), sa vitesse d'élimination s'exprimera de la façon suivante :

$$\frac{dA}{dt} = -k_e A$$

où k_e est le taux d'élimination du premier ordre.

4.2 Fenêtre thérapeutique

Lors de l'administration d'un médicament dans l'organisme, on cherche à ce que la substance injectée soit efficace sans être toxique. On appelle concentration minimale efficace (MEC) la plus faible concentration plasmatique nécessaire à l'observation d'effet thérapeutique. La concentration plasmatique au dessus de laquelle des effets toxiques du médicament sont ressentis est appelée la concentration maximale tolérée (MTC). Le but du traitement va donc être de maintenir la concentration plasmatique entre la MEC et la MTC. Cette marge est appelée la **fenêtre thérapeutique** (voir figure). Plus cette fenêtre est large, plus le médicament est considéré comme sûr.

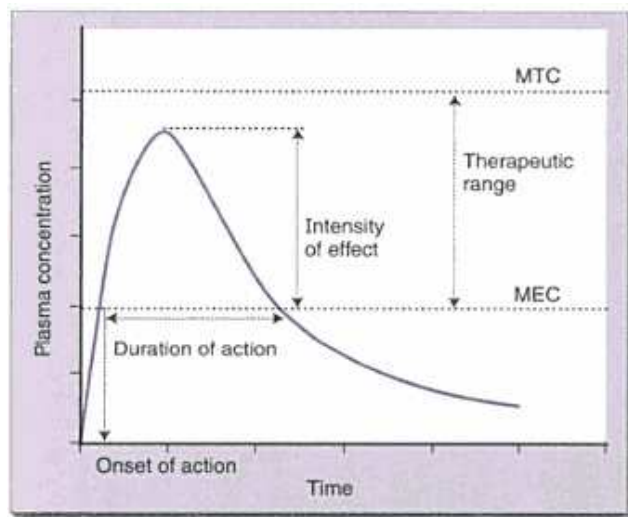


FIGURE 4.1 – Fenêtre thérapeutique (voir [23])

Lors de l'administration d'une seule dose médicamenteuse, les effets thérapeutiques se font ressentir une fois que la concentration plasmatique a atteint la MEC. Ces effets durent aussi longtemps que la concentration reste au-dessus de la MEC. Cet intervalle de temps correspond à la durée d'action du médicament.

4.3 Variabilité inter- et intra-individuelle

Une des propriétés fondamentales des systèmes biologiques est leur variabilité (voir [3]). Cette variabilité peut être vue comme la somme d'une variabilité purement biologique et d'une variabilité qu'on appelle métrologique (variabilité expérimentale et variabilité liée aux appareils de mesure).

$$\text{variabilité totale} = \text{variabilité biologique} + \text{variabilité métrologique}$$

Nous ne nous intéresserons ici qu'à la variabilité biologique puisque nous ne ferons aucune expérimentation à proprement parler.

Cette variabilité biologique peut également être décomposée en deux termes :

$$\text{variabilité biologique} = \text{variabilité inter-individuelle} + \text{variabilité intra-individuelle}$$

Il est clair que l'effet d'un médicament peut varier entre différents individus (**variabilité inter-individuelle**) mais qu'il peut également varier chez un sujet donné (**variabilité intra-individuelle**) car l'organisme est soumis à de nombreuses variations (la concentration en vitamine D diminue en hiver, la glycémie s'élève après un repas, le rythme cardiaque augmente après l'effort, ...).

Certaines variabilités inter-individuelles peuvent également être considérées comme variabilités intra-individuelles en fonction de l'étude. C'est le cas notamment de l'âge : on peut comparer différents individus en fonction de leur âge mais on peut également étudier le suivi d'une population au cours du temps.

4.4 Aide-mémoire

Avant de passer au chapitre suivant présentant notre étude relative au rivaroxaban, récapitulons les différentes notations liées aux concepts pharmacocinétiques que nous venons d'aborder ainsi que leur signification.

Notation	Signification	Définition	Unité
Dose	Dose administrée		mg
F	Biodisponibilité	Fraction de la dose administrée d'un médicament qui atteint la circulation générale	/
V	Volume de distribution	Volume théorique qui serait occupé par un médicament si sa concentration dans tout l'organisme était la même que celle observée dans le plasma	l
k_a	Taux d'absorption	Fraction de médicament absorbée par unité de temps	h^{-1}
k_e	Taux d'élimination	Fraction de médicament éliminée par unité de temps	h^{-1}
Cl	Clairance	Volume de plasma totalement épuré par unité de temps	l/h

Chapitre 5

Application : le rivaroxaban

5.1 Le rivaroxaban

Le rivaroxaban est un médicament anticoagulant oral utilisé dans plus de 90 pays dans le monde principalement pour la prévention des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV). Ces maladies sont caractérisées par l'apparition d'un caillot sanguin (appelé *thrombus*) obstruant une veine et empêchant la bonne circulation du sang (voir [32]). Les deux formes les plus courantes sont la thrombose veineuse profonde (TVP) touchant généralement les membres inférieurs (mollets et cuisses) et l'embolie pulmonaire (EP). Cette dernière est une complication de la première forme (le caillot sanguin se détache de son site de formation et migre dans le poumon via la circulation sanguine) et peut être fatale !

Statistiquement, les MTEV touchent 1 à 2 personne(s) sur mille par an et sont responsables de 10% des décès survenant à l'hôpital (voir [4]).

Depuis plus de 50 ans, le traitement par anticoagulants de type antivitamine K (AVK) et héparines ont permis de réduire la mortalité due aux MTEV. Ces traitements présentent cependant de nombreux inconvénients notamment une étroite fenêtre thérapeutique (nécessitant un monitoring biologique régulier), un long délai d'action ainsi que de nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses.

Pour pallier ces désavantages, de nouvelles molécules (ayant une action plus ciblée) ont été mises au point. Ces nouveaux anticoagulants présentent l'avantage d'une faible variabilité inter- et intra-individuelle, peu d'interactions (que ce soit médicamenteuses ou alimentaires) ainsi qu'une large fenêtre thérapeutique qui permet l'utilisation de doses fixes sans surveillance. Pour plus d'informations concernant la pratique officinale du rivaroxaban, consulter [6].

Le rivaroxaban fait partie de ces nouveaux anticoagulants. Développé par les laboratoires Bayer Pharma AG, il est commercialisé en Europe sous le nom de Xarelto® (voir [34]) depuis 2008. Son efficacité a été démontrée lors d'un programme RECORD regroupant 3 essais cliniques de phase III, contrôlés, randomisés et en double aveugle, c'est-à-dire que ni le malade ni le médecin ne connaissent le traitement reçu (placebo ou non) (consulter le site de l'European Medicines Agency pour plus de précisions [35]). Pour informations, l'évaluation d'un médicament se fait via différentes phases (voir [9]). Tout d'abord, il y a une série d'essais pré-cliniques et d'expérimentations

animales. Ensuite se déroulent les essais cliniques. La phase I est réalisée sur des volontaires sains et permet de déterminer la dose qui ne peut être dépassée sans danger. Ensuite, le médicament est administré à des malades afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique, la posologie, les effets indésirables, ... Il s'agit de la phase II. La phase III consiste en de véritables essais thérapeutiques contrôlés et débouche sur la mise sur le marché du produit. Après cela, le médicament est mis à l'épreuve du corps médical et des malades (phase IV).

Revenons au rivaroxaban. Afin de mieux comprendre son mode d'action, il est nécessaire de développer brièvement les étapes principales de la coagulation. La coagulation consiste en une cascade de réactions aboutissant à la formation de fibrine. Il s'agit d'une protéine filamenteuse qui va créer une sorte de maillage autour des globules rouges. De façon très simplifiée, la coagulation est la transformation de fibrinogène (protéine du plasma sanguin) en fibrine grâce à la thrombine (voir schéma ci-dessous).

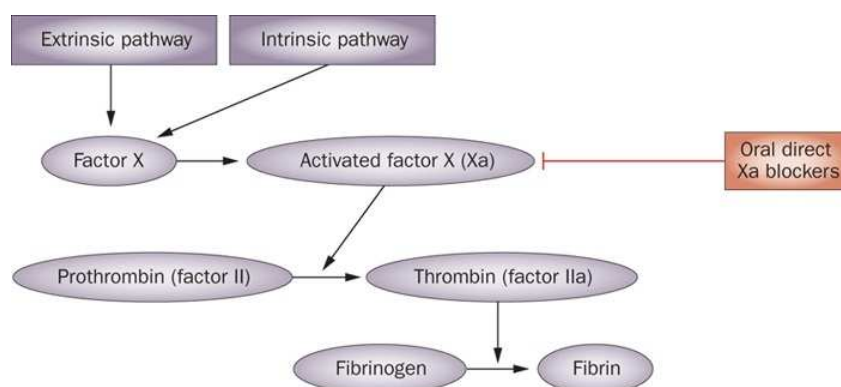


FIGURE 5.1 – Cascade de coagulation (voir [29])

La thrombine est un enzyme et n'est évidemment pas présente de façon constante dans le sang. Elle est activée, quand besoin il y a, par une protéine appelée prothrombine. C'est à ce niveau qu'intervient le rivaroxaban. En effet, il a pour effet d'inhiber le facteur Xa (facteur Stuart activé) intervenant dans la transformation de la prothrombine en thrombine ce qui empêche donc la formation de fibrine.

Maintenant que nous en savons un peu plus à propos du rivaroxaban, voyons comment l'évolution de sa concentration dans l'organisme est modélisée dans la littérature.

5.2 Revue de la littérature

Dans cette partie, nous allons faire une synthèse de ce qui se trouve actuellement dans la littérature concernant le rivaroxaban. Nous avons sélectionné 5 articles (voir [28],[20],[21],[22] et [31]).

Article	Type de modèle	Paramètres (effet fixe)		Paramètres (effet aléatoire)		Dose (od)
Tanigawa [28]	1 compartiment	k_a (h^{-1}) CL/F (l h^{-1}) V/F (l)	0.6 4.72 42.9	k_a CL/F	68% 21.3%	10,15,20 mg
Mueck [20]	1 compartiment	k_a (h^{-1}) CL/F (l h^{-1}) V/F (l)	1.07 5.46 58.2	CL/F V/F	38.2% 32.4%	5,10,20 mg
Mueck [21]	1 compartiment	Hip study k_a (h^{-1}) CL/F (l h^{-1}) V/F (l) Knee study k_a (h^{-1}) CL/F (l h^{-1}) V/F (l)	0.092 6.4 49.1 1.81 6.4 49.1	CL/F	70.1%	5,10,20,40,60 mg
Mueck [22]	1 compartiment	k_a (h^{-1}) CL/F (l h^{-1}) V/F (l)	1.23 5.67 54.4	CL/F V/F	39.9% 28.8%	20,30,40 mg
Xu Steven Xu [31]	1 compartiment	k_a (h^{-1}) CL/F (l h^{-1}) V/F (l)	1.24 6.48 57.9	k_a CL/F V/F	139% 31.3% 10%	5,10,15,20 mg

TABLE 5.1 – Tableau récapitulatif

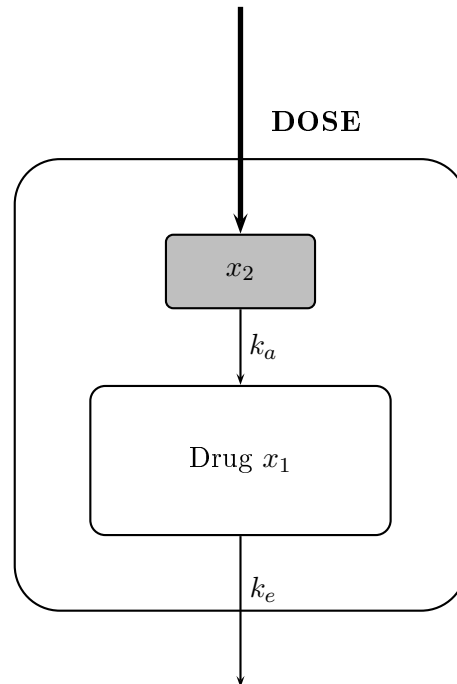
Pour chacun de ces articles, nous avons identifié le type de modèle (nombre de compartiments) ainsi que les différents paramètres mis en évidence dans l'article (voir Table 5.1). Il s'est avéré que les différents articles consultés ont tous utilisé un modèle à un compartiment pour la modélisation du rivaroxaban. En ce qui concerne les paramètres, chaque article propose un taux d'absorption (k_a , exprimé en h^{-1}), une clairance (CL, exprimée en l h^{-1}) et un volume de distribution (V exprimé en l). Tous les articles ne possédant pas précisément la valeur de la biodisponibilité F, nous avons choisi d'utiliser une clairance et un volume de distribution "relatifs" (CL/F et V/F) afin de pouvoir comparer au mieux les études entre elles. Chacun de ces paramètres est exprimé sous forme d'une somme d'un effet fixe et d'un effet aléatoire provenant d'une loi lognormale (coefficient de variation exprimé en pourcentage). Enfin, nous avons également identifié les doses utilisées dans chacun des articles (ces doses varient de 5 à 60 mg en une seule prise par jour).

Une fois le tableau récapitulatif dressé, nous pouvons passer à la modélisation mathématique du système.

5.3 Modélisation du système

Nous pouvons constater que tous les articles analysés dans la section précédente nous suggèrent un modèle à un compartiment avec absorption et élimination du premier ordre. Nous allons donc dans un premier temps essayer de modéliser ce système.

Nous pouvons schématiser le système de la façon suivante :



Ce système peut être traduit sous la forme du système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -k_e x_1(t) + k_a x_2(t) \\ \dot{x}_2(t) = -k_a x_2(t) \end{cases}$$

où k_a est le taux d'absorption, k_e est le taux d'élimination et x_1 et x_2 représentent respectivement les concentrations dans la circulation sanguine (plasma) et dans les intestins.

Il peut également s'écrire de la façon suivante :

$$\dot{x}(t) = Ax(t)$$

où $A = \begin{pmatrix} -k_e & k_a \\ 0 & -k_a \end{pmatrix}$

et $x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}$

Bien que le système ne soit composé que d'un seul compartiment, nous devons quand même prendre en compte deux concentrations. En effet, l'administration du rivaroxaban se faisant oralement et l'absorption étant du premier ordre, nous devons considérer un compartiment intermédiaire qui peut être identifié au système intestinal. Lors de son administration, le médicament va se retrouver dans ce compartiment et une partie seulement (proportionnelle à la quantité présente) va atteindre la circulation sanguine. L'élimination étant du premier ordre également, la quantité de substance médicamenteuse éliminée sera donc proportionnelle à la quantité présente dans la circulation.

De plus, en tenant compte du compartiment de transfert, on peut considérer ce système comme un système mamillaire à deux compartiments (voir Section 1.5). En effet, la matrice A est bien de la forme (1.10) avec $k_{11} = k_e$, $k_{12} = k_a$ et $k_{21} = 0$. La différence avec le système développé pour l'anesthésie générale est, qu'ici, la substance est introduite dans le compartiment périphérique et non dans le compartiment central. La condition initiale ne sera dès lors plus $x_0 = e_1$ mais $x_0 = e_2$ (ou un multiple de e_2). Le Théorème 1.5.1 peut alors être adapté à cette nouvelle condition et impliquera alors une monotonie partielle par rapport à x_2 , c'est-à-dire par rapport à la quantité de rivaroxaban présente dans les intestins.

5.4 Simulations

Dans cette section, nous allons présenter la méthode utilisée pour simuler les courbes de concentration et nous analyserons ensuite les résultats obtenus.

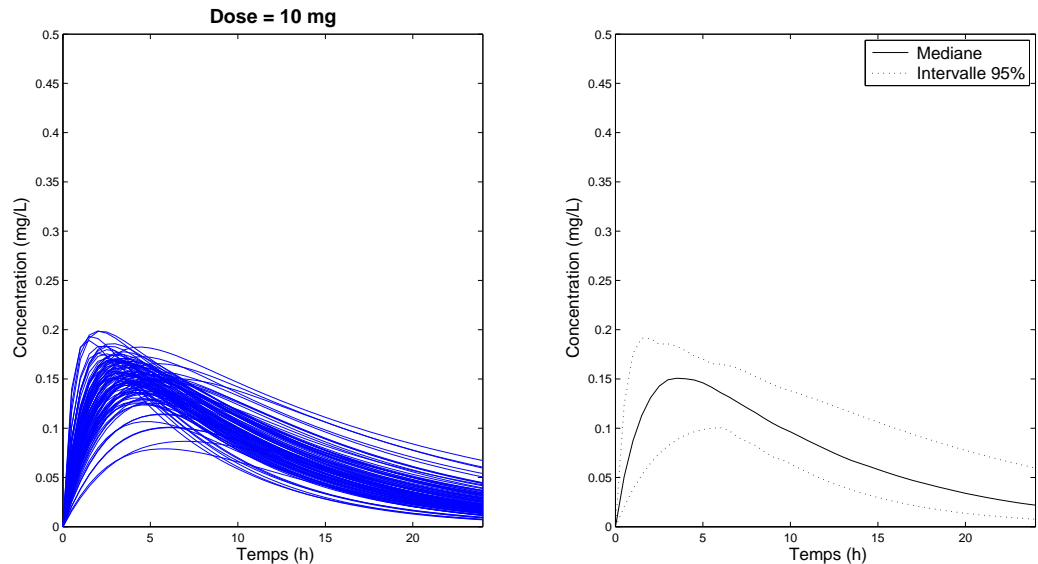
Après avoir essayé de maîtriser la toolbox SimBiology® de Matlab qui s'est révélée être une vraie boîte noire, nous avons décidé de développer notre propre code sur Matlab (voir Annexe B.1). L'idée de base des simulations est l'intégration numérique du système présenté à la Section 5.3 à l'aide de la fonction *ode45* (méthode

de Runge-Kutta à pas variable voir [33]) en prenant pour condition initiale la dose administrée.

Nous avons simulé, pour chaque article et pour chaque dose proposée par cet article, la concentration plasmatique de rivaroxaban en fonction du temps pour 100 patients. Cette concentration est obtenue en intégrant le système. Les paramètres sont choisis aléatoirement suivant une loi lognormale dont la moyenne est donnée par l'effet fixe et l'écart type est obtenu en multipliant le coefficient de variation par la moyenne.

Les résultats obtenus pour le premier article traité [28] se trouvent ci-dessous. Notons que le choix de la présentation de ces résultats en particulier est purement arbitraire et illustratif, les simulations effectuées pour les quatre autres modèles se trouvent en annexe (voir Annexe C).

Nous avons choisi, afin de faciliter la lecture des graphiques, de représenter les 100 simulations à l'aide de trois courbes caractéristiques. En traits continus, nous avons tracé la médiane qui divise, à chaque instant, la population en deux parties égales de sorte que la concentration pour la moitié des individus soit inférieure ou égale à la médiane et que la concentration de l'autre moitié soit supérieure ou égale à la médiane. Ce que nous avons appelé "intervalle à 95%" (représenté en traits pointillés sur le graphe) représente en réalité l'écart entre le 2.5^{ème} et le 97.5^{ème} centiles qui séparent respectivement les 2.5% et les 97.5% inférieurs des données. Voir [11] pour plus d'informations à propos de ces notions statistiques.



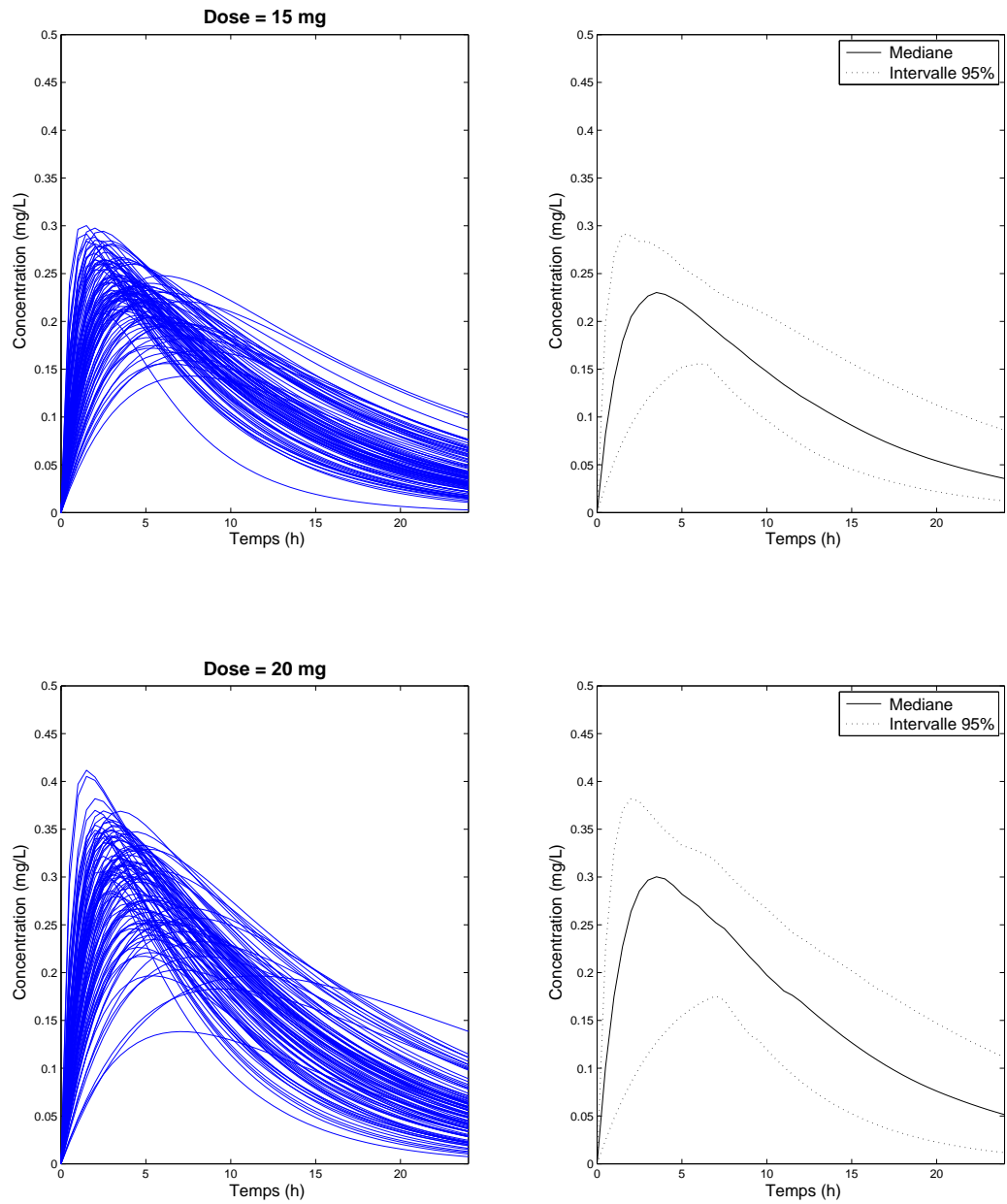


FIGURE 5.2 – Simulations article [28]

Sur ces simulations, on peut constater que la concentration plasmatique du rivaroxaban augmente et diminue rapidement. En effet, on remarque un pic de concentration au bout de seulement 2 à 4 heures. L'effet est donc assez rapide. Pour une dose de 20 mg (qui est la dose couramment utilisée), la concentration médiane maximale est de 0.302 mg/l pour les simulations réalisées. La concentration diminue ensuite et devient inférieure à 0.1 mg/l après 24 heures (0.0514 mg/l pour la médiane).

En ce qui concerne les autres simulations, on observe des courbes dont l'allure générale est similaire excepté celles générées par le troisième modèle (hip study). L'absorption étant beaucoup plus lente, le pic est moins marqué et apparaît plus tard.

5.5 Modèle de compromis

Après avoir répertorié les différents modèles existants et créé une base de données à partir des simulations présentées à la section précédente, nous avons tenté de construire un modèle de compromis. Ce modèle permettrait alors de rendre compte de toutes les simulations effectuées sur base des différents articles via un modèle unique. Pour cela, nous avons effectué une régression non linéaire à effet mixte à l'aide de la fonction *nlmefit* (voir [36]) de Matlab (voir Annexe B.2). Nous avons réalisé la régression avec la fonction suivante :

$$c(t) = \text{Dose} \frac{k_a}{V(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

qui est l'expression analytique de la concentration en rivaroxaban dans le plasma.

Vérifions tout d'abord que

$$\begin{cases} x_1(t) = \text{Dose} \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \\ x_2(t) = \text{Dose} e^{-k_a t} \end{cases}$$

est solution du système d'équations différentielles de la Section 5.3.

En effet, on a bien

$$\begin{cases} x_1(0) = 0 \\ x_2(0) = \text{Dose} \end{cases}$$

$$\begin{aligned} \text{et } \dot{x}_1(t) &= \text{Dose} \frac{k_a}{k_a - k_e} (-k_e e^{-k_e t} + k_a e^{-k_a t}) \\ &= \text{Dose} \frac{k_a}{k_a - k_e} (-k_e e^{-k_e t} + k_e e^{-k_a t} - k_e e^{-k_a t} + k_a e^{-k_a t}) \\ &= -k_e \text{Dose} \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) + \text{Dose} \frac{k_a}{k_a - k_e} (k_a - k_e) e^{-k_a t} \\ &= k_a x_2(t) - k_e x_1(t) \\ \\ \dot{x}_2(t) &= -k_a \text{Dose} e^{-k_a t} \\ &= -k_a x_2(t) \end{aligned}$$

La concentration dans le plasma est donc bien

$$c(t) = \frac{x_1(t)}{V}$$

$$= \text{Dose} \frac{k_a}{V(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

Nous avons estimé les paramètres k_a , k_e et V sous forme d'une somme d'un effet fixe et d'un effet aléatoire (distribué selon une loi lognormale). La fonction *nlmefit* supposant les effets aléatoires normalement distribués, nous avons donc plutôt estimé le logarithme des paramètres (voir Annexe A). Ainsi, nos paramètres suivent bien une loi lognormale comme nous l'avons présumé au départ. Pour retrouver la moyenne et la variance des paramètres, nous avons utilisé les formules se trouvant en annexe.

Voici les résultats obtenus :

Paramètre	Moyenne	CV (%)
V	52.0340 l	5.69
k_a	1.9941 h ⁻¹	306.9659
k_e	0.1045 h ⁻¹	23.9500

TABLE 5.2 – Résultats Matlab

Les résultats semblent cohérents par rapport à nos modèles de départ. On constate effectivement que le volume de distribution du modèle de compromis (52.0340 l) se situe entre le volume minimal (42.9 l) et le volume maximal (58.2 l) des volumes identifiés dans les différents articles. Il en est de même pour le taux d'élimination (0.1045 h⁻¹) induisant une clairance de 5.43 l h⁻¹ qui est bien comprise entre 4.72 l h⁻¹ et 6.48 l h⁻¹ (clairance minimale et maximale pour les différents modèles répertoriés). En ce qui concerne le taux d'absorption, on remarque que celui-ci est plus élevé par rapport aux taux d'absorption définis dans les articles étudiés. Cela peut s'expliquer par la variabilité sur ce paramètre qui est vraiment très importante, ce qui rend son estimation peu fiable.

Afin de valider ces résultats, nous les avons comparés aux résultats obtenus avec l'aide de Flora Musuamba (UCL) via le logiciel NONMEM, programme généralement utilisé lors de la modélisation pharmacocinétique de population (voir Table 5.3).

Paramètre	Moyenne	CV (%)
V	53.9 l	23.3
k_a	0.62 h ⁻¹	113
k_e	0.10 h ⁻¹	45.9

TABLE 5.3 – Résultats NONMEM

On peut constater que les valeurs des paramètres concordent très bien avec celles obtenues via Matlab. Seule la valeur du taux d'absorption varie quelque peu suivant

le logiciel utilisé mais cela peut s'expliquer par la très grande variabilité liée à ce paramètre. Notons que, par la suite, nous utiliserons uniquement les résultats obtenus avec Matlab (Table 5.2).

Dans le but de mieux nous rendre compte de la confiance que l'on peut accorder à ce modèle, nous pouvons examiner différentes représentations graphiques traduisant la fiabilité du modèle.

Le premier graphique diagnostic ci-dessous représente les concentrations prédites (en tenant compte de l'erreur résiduelle, c'est-à-dire du bruit final dû à la modélisation et non à la variabilité inter-individuelle) en fonction des concentrations observées.

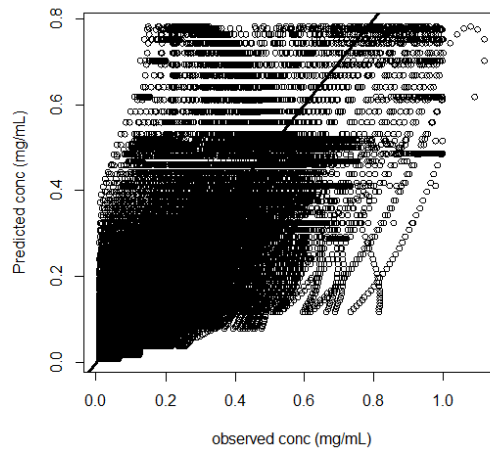


FIGURE 5.3 – Prédictions en fonction des observations

Les points semblent également répartis de part et d'autre de la droite d'identité. Si on tient compte de la variabilité inter-individuelle (qui est assez importante dans notre cas, surtout pour le taux d'absorption) et qu'on représente les concentrations ainsi prédites en fonction de celles observées, on obtient le graphe ci-dessous :

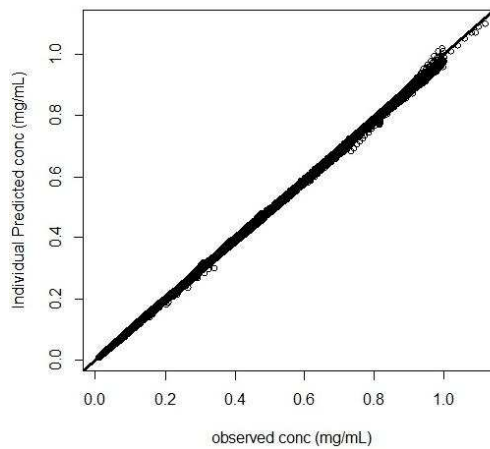


FIGURE 5.4 – Prédictions individuelles en fonction des observations

Les points sont tous très proches de la droite d'identité, traduisant ainsi une bonne structure du modèle.

Un autre outil de diagnostic est l'étude des résidus. Nous analyserons ici plus précisément les résidus pondérés conditionnés (voir [12]). Ces résidus un peu particuliers sont calculés sur base d'une estimation conditionnelle du premier ordre (FOCE), méthode utilisée par NONMEM pour l'estimation des paramètres (voir [2]). Ils sont obtenus en faisant la différence entre les observations pour un individu et les prédictions et en divisant le résultat par la racine de la covariance des observations. En traçant ces résidus en fonction du temps, on trouve le graphe suivant :

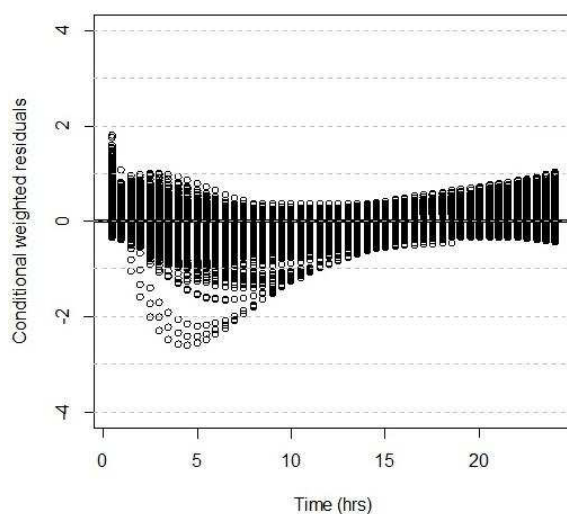


FIGURE 5.5 – Résidus en fonction du temps

Les résidus sont également distribués autour de 0 à l'exception de quelques points et presque toutes les ordonnées des points sont situées entre 1.5 et -1.5 ce qui confirme la bonne structure du modèle.

Maintenant que le modèle est validé, analysons les courbes de concentration obtenues. Etant donné la grande variabilité du taux d'absorption, nous avons simulé 500 patients afin d'avoir une idée plus précise du comportement de la concentration en rivaroxaban pour l'ensemble de la population. Les résultats obtenus pour une dose de 20 mg sont présentés à la page suivante.

On voit bien que tous les modèles tirés des articles que nous avons répertoriés sont pris en compte. En effet, dans l'intervalle présenté ci-dessus (contenant 95% des observations), on retrouve les courbes simulées pour les différents articles (voir Section 5.4 et Annexe C.). L'objectif est donc atteint au prix d'une grande variabilité, et donc d'une estimation peu fiable, du taux d'absorption.

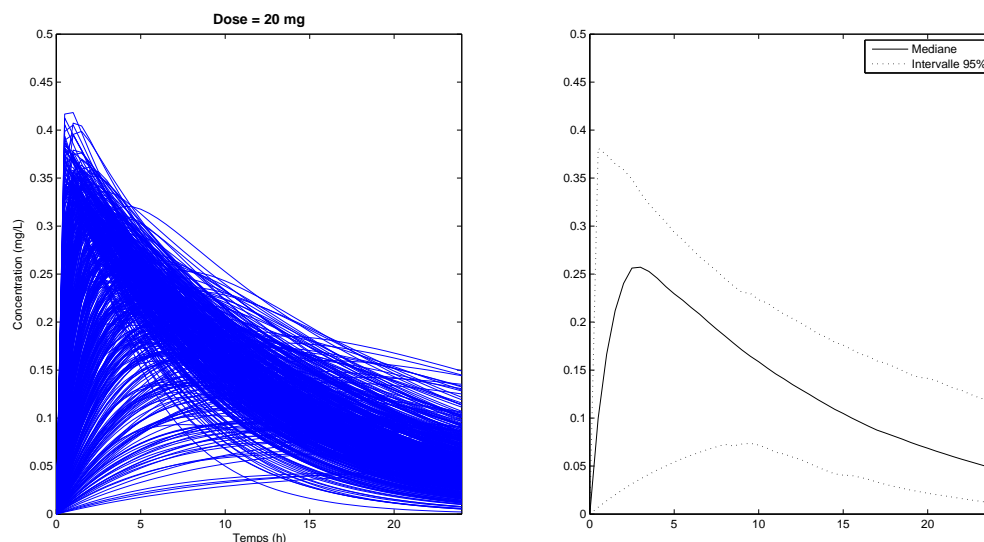


FIGURE 5.6 – Simulation modèle de compromis

Nous allons à présent passer à une analyse plus détaillée du modèle que nous venons d'élaborer.

5.6 Analyse du modèle

Dans cette section, nous allons analyser plus en détails le modèle construit à la Section 5.3 avec les paramètres obtenus dans la section précédente (Table 5.2). Dans un premier temps, nous étudierons le modèle lorsque le schéma posologique est respecté. Ensuite, nous nous placerons dans le cas où l'administration se fait de façon continue (en intra-veineuse par exemple) et nous tenterons d'appliquer une méthode similaire à celle utilisée dans le cas de l'anesthésie générale (voir Chapitre 3) afin de stabiliser la concentration de rivaroxaban dans l'organisme.

5.6.1 Administration orale

Nous allons ici étudier le comportement du système en situation de prise réelle. Autrement dit, nous examinerons l'évolution de la concentration en rivaroxaban dans l'organisme en fonction du temps lorsque le schéma posologique est respecté. Selon l'Agence Européenne de Médecine (voir [35]), la dose recommandée de Xarelto® est de 20 mg une fois par jour pour la prévention d'accident vasculaire cérébral et d'embolie chez les patients en fibrillation auriculaire (trouble du rythme cardiaque). Précisons que dans d'autres cas, le traitement peut être différent (voir [6]). Nous nous limiterons cependant à l'analyse de l'évolution du système dans cette situation précise (20 mg en une seule prise/jour). Ensuite, nous verrons ce qu'il se produit lorsqu'on fait varier la clairance. Il est effectivement intéressant d'étudier l'effet d'une telle variation car l'interaction avec un autre médicament pourrait affecter l'élimination du rivaroxaban.

Etude du système

Si on simule la prise de rivaroxaban suivant la posologie recommandée avec le modèle de compromis, les résultats sont les suivants :

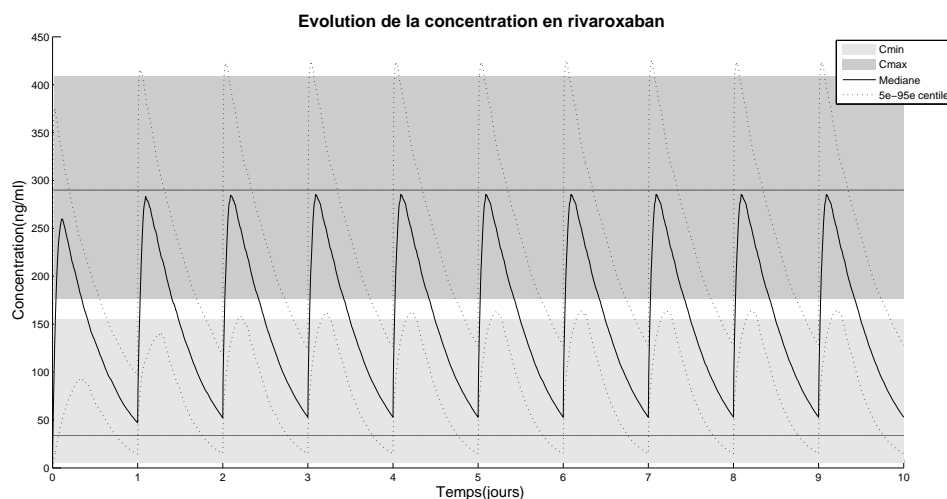


FIGURE 5.7 – Modèle de compromis - posologie effective

On constate tout d'abord que la concentration oscille au cours du temps. Un pic de concentration est observé chaque jour peu de temps après la prise d'une nouvelle dose. Nous avons représenté par des bandes grisées la fenêtre thérapeutique. Selon [7], celle-ci se situe, pour la concentration maximale, (observée 2 à 3 heures après la prise) entre 177 et 409 ng/ml (5^{ème} et 95^{ème} centiles) et entre 5 et 155 ng/ml (5^{ème} et 95^{ème} centiles) pour la concentration minimale (environ 24h après la prise). Afin de pouvoir comparer nos résultats aux données dont nous disposons quant à la fenêtre thérapeutique, nous n'avons plus représenté l'intervalle des 95% mais le 5^{ème} et 95^{ème} centiles, cet intervalle contient donc 90% des observations. De plus, pour une question de facilité, nous avons choisi d'exprimer les concentrations en ng/ml. On constate ici que pour ce qui est de la concentration minimale, il n'y a pas de problèmes. En effet, elle est toujours bien située dans la bande gris clair. Quant au pic de concentration, il est un peu trop faible ou trop élevé pour les personnes situées aux extrémités de l'intervalle entre le 5^{ème} et 95^{ème} centiles. Cependant, cela reste acceptable au sens où cela va toucher une très faible proportion de la population.

En ce qui concerne les oscillations, elles deviennent régulières après 3 jours environ. Dans ce cas-ci, la concentration médiane oscille entre 285.5 et 52.9 ng/ml. Quelque soit la période d'administration ou la dose, le même comportement est observé : la concentration oscille de façon régulière après un certain temps. Cette caractéristique est donc propre à notre système. Une petite étude mathématique permet d'apporter une preuve théorique de cette constatation.

Rappelons que le système est de la forme :

$$\dot{x}(t) = Ax(t)$$

$$\text{où } A = \begin{pmatrix} -k_e & k_a \\ 0 & -k_a \end{pmatrix}$$

$$\text{et } x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}$$

Essayons de déterminer une expression analytique de la solution de ce système. Notons T la durée entre deux prises. Une dose est donc prise au temps 0 puis ensuite au temps T , au temps $2T$, ...

Si $0 \leq t < T$

La solution du système dans cet intervalle est

$$x(t) = e^{At}x(0)$$

$$\text{où } x(0) = \begin{pmatrix} 0 \\ \text{Dose} \end{pmatrix}$$

$$\text{et } e^{At} = \begin{pmatrix} e^{-k_e t} & \frac{k_a(e^{-k_e t} - e^{-k_a t})}{k_a - k_e} \\ 0 & e^{-k_a t} \end{pmatrix}$$

On a donc

$$\begin{cases} x_1(t) = \frac{k_a}{(k_a - k_e)}(e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \text{Dose} \\ x_2(t) = e^{-k_a t} \text{Dose} \end{cases}$$

Si $t = T$

A cet instant, on réintroduit une dose dans l'organisme. La concentration au temps T est donc la suivante :

$$x(t) = \begin{pmatrix} x_1(T) \\ x_2(T) + \text{Dose} \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} \frac{k_a}{(k_a - k_e)}(e^{-k_e T} - e^{-k_a T}) \text{Dose} \\ \text{Dose}(e^{-k_a T} + 1) \end{pmatrix}$$

Si $T \leq t < 2T$

La concentration en rivaroxaban dans cet intervalle s'exprime analytiquement de la façon suivante :

$$x(t) = e^{A(t-T)}x(T)$$

$$= \begin{pmatrix} e^{-k_e(t-T)} & \frac{k_a(e^{-k_e(t-T)} - e^{-k_a(t-T)})}{k_a - k_e} \\ 0 & e^{-k_a(t-T)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{k_a}{(k_a - k_e)}(e^{-k_e T} - e^{-k_a T}) \text{Dose} \\ \text{Dose}(e^{-k_a T} + 1) \end{pmatrix}$$

Autrement dit,

$$\begin{aligned} x_1(t) &= \frac{k_a}{k_a - k_e}(e^{-k_e(t-T)} - e^{-k_a(t-T)}) \text{Dose}(e^{-k_a T} + 1) \\ &\quad + e^{-k_e(t-T)} \frac{k_a}{k_a - k_e} \text{Dose}(e^{-k_e T} - e^{-k_a T}) \\ &= \frac{k_a}{k_a - k_e} \text{Dose} [(e^{-k_e(t-T)} - e^{-k_a(t-T)})(e^{-k_a T} + 1) + e^{-k_e t} - e^{-k_e t} e^{(k_e - k_a)T}] \\ &= \frac{k_a}{k_a - k_e} \text{Dose} [e^{(k_e - k_a)T} e^{-k_e t} - e^{-k_a t} + e^{-k_e(t-T)} - e^{-k_a(t-T)} + e^{-k_e t} - e^{(k_e - k_a)T} e^{-k_e t}] \\ &= \frac{k_a}{k_a - k_e} \text{Dose} [e^{-k_e(t-T)} - e^{-k_a(t-T)} + e^{-k_e t} - e^{-k_a t}] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} x_2(t) &= e^{-k_a(t-T)}(e^{-k_a T} \text{Dose} + \text{Dose}) \\ &= e^{-k_a t} \text{Dose} + e^{-k_a(t-T)} \text{Dose} \\ &= e^{-k_a t} \text{Dose}(1 + e^{k_a T}) \end{aligned}$$

Si $t = 2T$

Une fois encore, on réintroduit une dose dans l'organisme. La concentration à cet instant est donc

$$\begin{aligned} x(t) &= \begin{pmatrix} x_1(2T) \\ x_2(2T) + \text{Dose} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \frac{k_a}{k_a - k_e} \text{Dose} [e^{-2k_e T} - e^{-2k_a T} + e^{-k_e T} - e^{-k_a T}] \\ \text{Dose}(e^{-2k_a T} + e^{-k_a T} + 1) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Si $2T \leq t < 3T$

On peut montrer que

$$\begin{cases} x_1(t) = \frac{k_a}{(k_a - k_e)} \text{Dose} (e^{-k_e(t-2T)} - e^{-k_a(t-2T)} + e^{-k_e(t-T)} - e^{-k_a(t-T)} + e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \\ x_2(t) = e^{-k_a t} \text{Dose} (1 + e^{k_a T} + e^{2k_a T}) \end{cases}$$

Dès lors, on peut généraliser de la façon suivante :

$$\boxed{\begin{array}{l} \text{Si } kT \leq t < (k+1)T \quad k \in \mathbb{N} \\ \left\{ \begin{array}{l} x_1(t) = \frac{k_a}{(k_a - k_e)} \text{Dose} \sum_{i=0}^k \left(e^{-k_e(t-iT)} - e^{-k_a(t-iT)} \right) \\ x_2(t) = e^{-k_a t} \text{Dose} \sum_{i=0}^k \left(e^{k_a T} \right)^i \end{array} \right. \end{array}}$$

En développant $x_2(t)$ on obtient :

$$\begin{aligned} x_2(t) &= e^{-k_a t} \text{Dose} \sum_{i=0}^k \left(e^{k_a T} \right)^i \\ &= e^{-k_a t} \text{Dose} \frac{1 - \left(e^{k_a T} \right)^{k+1}}{1 - e^{k_a T}} \\ &= \text{Dose} \frac{e^{-k_a t} - e^{-k_a((k+1)T-t)}}{1 - e^{k_a T}} \end{aligned}$$

Cette fonction étant bornée, on peut en déduire que la concentration dans les intestins ($x_2(t)/V$) est également bornée. De plus, on peut considérer le système de la Section 5.3 comme un système dynamique en boucle ouverte où $k_a x_2(t)$ est l'entrée. Le théorème suivant (voir [30]) nous permet alors de déduire le caractère borné de la concentration en rivaroxaban dans le plasma :

Théorème 5.6.1.

Si $R = [A, B, C, D]$ est internement stable, alors pour tout état initial $x_0 \in \mathbb{R}^n$, pour toute entrée u bornée sur \mathbb{R}_+ , l'état x et la sortie y correspondants sont également bornés sur \mathbb{R}_+ .

Les hypothèses sont bien vérifiées, en effet, le système est stable ($-k_e < 0$) et l'entrée est bornée. L'état $x_1(t)$ (et dès lors la concentration $x_1(t)/V$) est donc également bornée.

De plus, maintenant que nous possédons l'expression analytique de la quantité en rivaroxaban dans le plasma, on pourrait envisager l'étude de la fonction

$$f(t) = \frac{k_a}{V(k_a - k_e)} \text{Dose} \sum_{i=0}^k \left(e^{-k_e(t-iT)} - e^{-k_a(t-iT)} \right)$$

où $kT \leq t < (k+1)T, k \in \mathbb{N}$.

Les conditions sur la fenêtre thérapeutique seront respectées si, après un certain temps (nécessaire à la stabilisation du système) et en tenant compte de la variabilité sur les paramètres, la borne inférieure de la fonction est comprise entre 5 et 155 ng/ml et la borne supérieure entre 177 et 409 ng/ml. Il s'agirait alors d'ajuster au mieux la dose et la période pour respecter ces conditions.

Variation de la clairance

Nous allons analyser à présent les effets d'une variation de la clairance sur la concentration en rivaroxaban dans le plasma. Cette étude est cruciale car il se pourrait que des patients se voient administrer d'autres médicaments simultanément au rivaroxaban. L'interaction pourrait alors entraîner une variation de la clairance. C'est le cas notamment de l'amiodarone. Ce médicament est un antiarythmique utilisé dans le traitement de nombreux troubles du rythme cardiaque (voir [37]). L'amiodarone a la particularité d'être inhibiteur de la glycoprotéine (Pgp). Cette glycoprotéine est un transporteur transmembranaire qui est responsable de l'expulsion hors de la cellule de nombreuses molécules (voir [1]). Le rivaroxaban étant un substrat de la Pgp, un risque hémorragique est donc à craindre en cas d'administration simultanée avec un inhibiteur du transporteur. En effet, les concentrations plasmiqes en rivaroxaban vont augmenter car celui-ci ne sera plus correctement éliminé par les cellules rénales et intestinales. Notons qu'il y a, à l'heure actuelle, peu d'études réalisées à propos des interactions médicamenteuses avec le rivaroxaban. Il est à ce stade impossible de déterminer avec précision l'impact clinique des différentes interactions potentielles (voir [6]). Le but de cette section est donc de donner une première idées des risques encourus lors de l'utilisation concomitante du rivaroxaban et d'une autre substance affectant sa clairance.

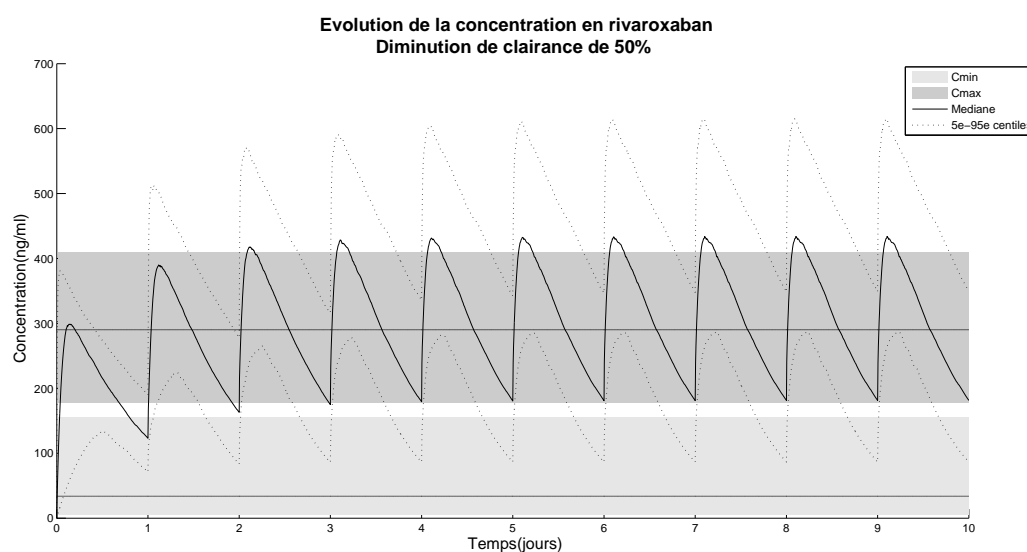


FIGURE 5.8 – Clairance diminuée de 50%

Nous avons observé l'effet d'une diminution de clairance de 0 à 100% par pas de 10% afin de déterminer le moment à partir duquel la situation devient critique (voir Annexe D). Comme attendu, plus la diminution est importante, plus les concentrations plasmiqes sont élevées.

A partir d'une réduction de moitié de la clairance (voir graphe ci-dessus), le pic de

concentration sort de la fenêtre thérapeutique pour plus de la moitié des patients. La concentration minimale sort elle aussi de son intervalle thérapeutique pour plus de 50% de la population traitée. Pour une diminution de 70% de la clairance, c'est la totalité de la population traitée qui est en surdosage au niveau de la concentration maximale et minimale. Si la clairance est totalement éliminée du modèle (ce qui est cependant fort peu réaliste), le rivaroxaban s'accumule dans l'organisme et les concentrations augmentent de plus en plus. Notons également que plus la diminution est importante, plus le temps nécessaire à la stabilisation du système est élevé. En effet, les oscillations deviennent régulières après 4 jours environs pour une diminution de 10% alors qu'il faut plus de 6 jours si elle est de 60%.

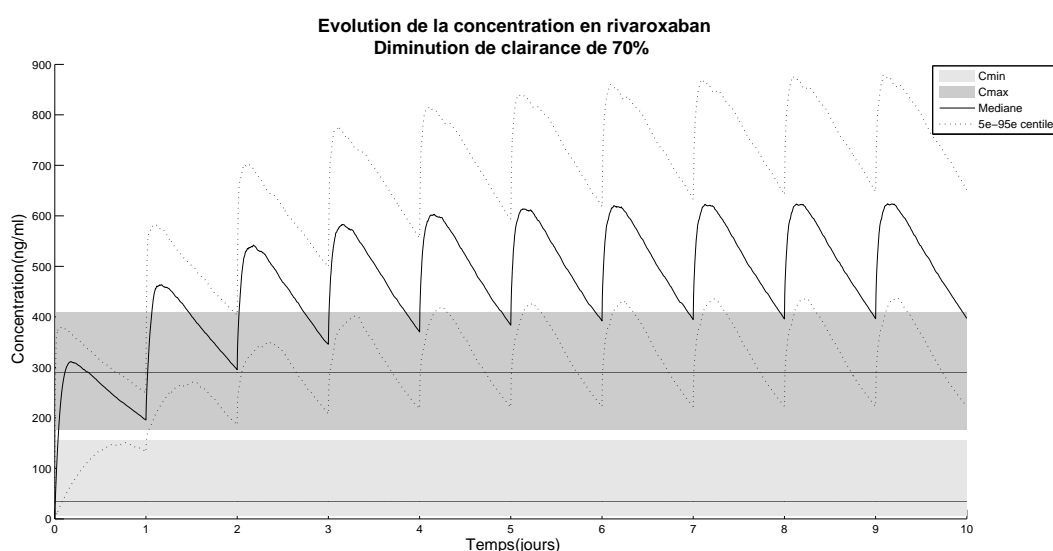


FIGURE 5.9 – Clairance diminuée de 70%

Ces simulations nous permettent de dire que si l'interaction d'un médicament avec le rivaroxaban avait pour effet de diminuer la clairance de ce dernier de 50% ou plus, on pourrait donc s'attendre à de graves répercussions mettant en danger la santé des patients. Afin de garantir la sécurité d'utilisation du rivaroxaban si celui-ci est pris conjointement à un médicament affectant son élimination, il est donc recommandé d'effectuer des études complémentaires.

5.6.2 Administration continue

Dans cette section, nous allons supposer que le rivaroxaban est administré par intra-veineuse de façon continue. Dans ce cas, le système peut s'écrire sous la forme

$$\dot{x}(t) = -k_e x(t) + u(t)$$

où $u(t)$ correspond au taux d'injection de rivaroxaban (variation de la quantité injectée) exprimé en mg/h.

Contrôle optimal

On peut alors construire un contrôle optimal comme nous l'avons fait dans le cas de l'anesthésie générale. Pour cela, nous allons minimiser la fonction de performance

$$J(x_0, u) = \int_0^\infty [(x(t) - x_e)^T R_1 (x(t) - x_e) + (u(t) - v_e)^T R_2 (u(t) - v_e)] dt$$

en choisissant des matrices de poids unitaires ($R_1 = R_2 = 1$).

On résout ensuite les conditions d'optimalité énoncées dans la Section 2.1 avec

$$\tilde{A} = k - k_e \text{ et } R = 1 + k^2$$

Celles-ci s'expriment donc de la façon suivante :

$$\begin{cases} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial P} = 2(k - k_e)q + 1 = 0 \\ \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial Q} = 2(k - k_e)p + 1 + k^2 = 0 \\ \frac{1}{2} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial k} = qp + kq = 0 \end{cases}$$

Dès lors,

$$k = \frac{1 + k^2}{2(k - k_e)}$$

Et donc, en rejetant la solution positive, on obtient

$$k = k_e - \sqrt{k_e^2 + 1}$$

On peut alors construire un feedback non-négatif grâce au Théorème 2.2.1, la matrice $A(= -k_e)$ étant asymptotiquement stable et $v_e = k_e x_e$ vérifiant l'équation 2.3.

Le contrôle peut donc s'écrire sous la forme suivante

$$u(t) = \max\{0, \hat{u}(t)\},$$

où

$$\hat{u}(t) = k(x(t) - x_e) + k_e x_e$$

Supposons par exemple que l'on veuille maintenir la concentration à 165 ng/ml afin d'être entre la concentration maximale et minimale recommandée (donc $x_e = 0.165 \times V$). Les résultats obtenus pour 500 patients sont présentés à la page suivante.

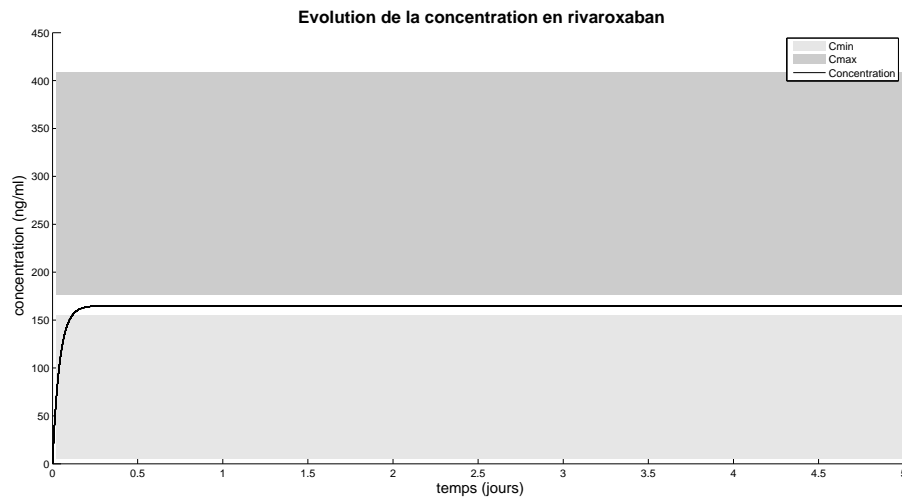


FIGURE 5.10 – Concentration avec feedback

On constate que la concentration se stabilise très vite (dans les 6 heures suivant le début de la perfusion) et atteint la valeur souhaitée (165 ng/ml). De plus, tous les patients semblent se comporter de la même façon. Le taux d'injection $u(t)$, quant à lui, dépend du taux d'absorption et varie donc suivant les individus. Les résultats obtenus sont les suivants :

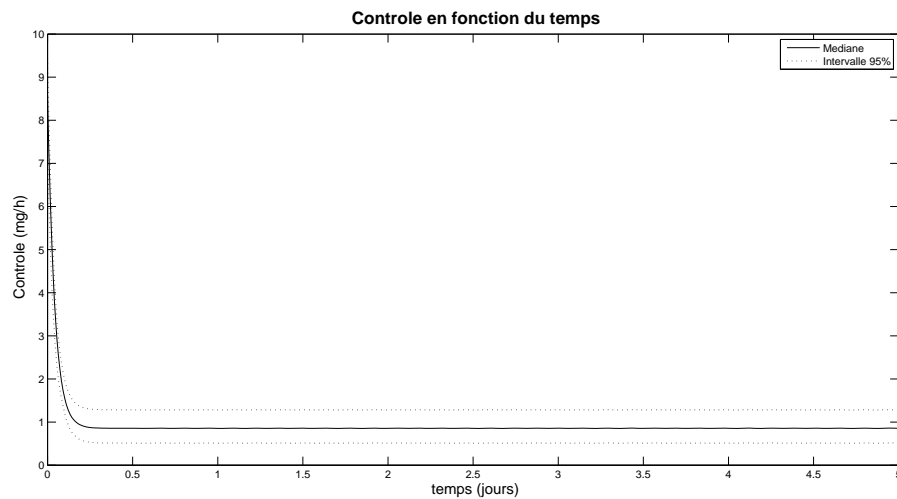


FIGURE 5.11 – Taux d'injection

Le taux d'injection est assez élevé au début de la perfusion (environ 7 mg/h). Il diminue ensuite rapidement et se stabilise aux alentours de 1 mg/h dans les 6 heures qui suivent.

Variation de la clairance

On peut, comme nous l'avons fait dans le cas de l'administration orale, observer l'effet produit par une diminution de la clairance. Pour une diminution de 50%, qui semblait poser problème dans le cas précédent, on ne constate aucun changement en ce qui concerne la concentration. Dans cette situation également, elle se stabilise rapidement à 165 ng/ml et aucun surdosage n'est observé.

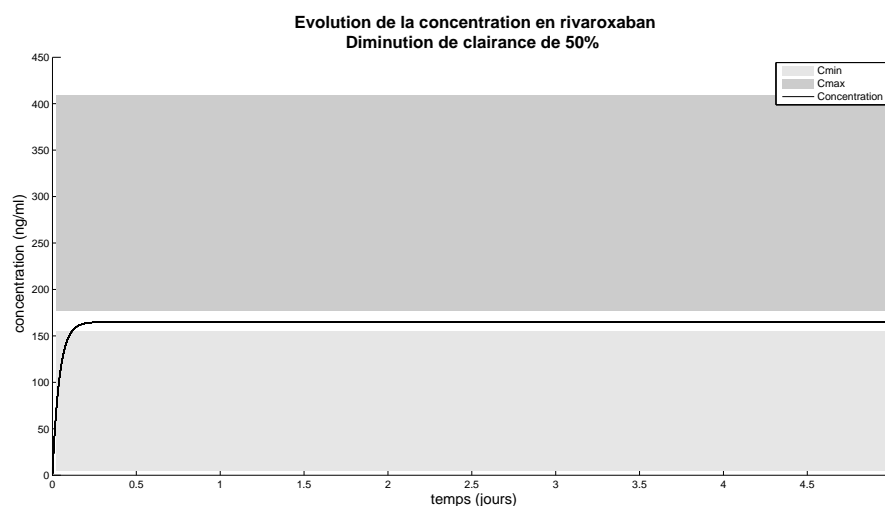


FIGURE 5.12 – Concentration avec feedback - Diminution de clairance de 50%

C'est au niveau du taux d'injection qu'un changement peut être observé. En effet, le taux au début de l'injection et le taux stabilisé (après environ 6 heures) sont moins élevés que dans le cas où la clairance n'est pas modifiée. C'est cette diminution qui permet de contrebalancer l'effet de la variation de la clairance.

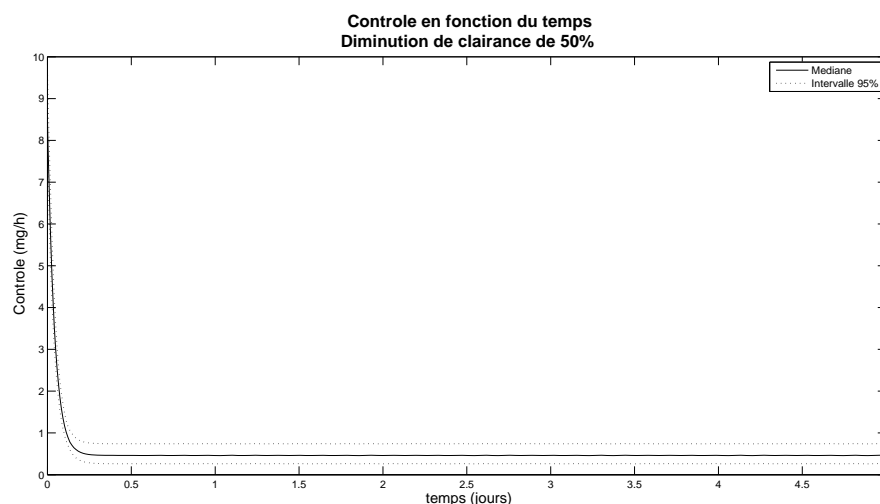


FIGURE 5.13 – Taux d'injection - Diminution de clairance de 50%

Au vu de ces résultats, nous pouvons donc dire que, dans ce cas, l'utilisation d'un feedback est plus que bénéfique. En effet, l'ajustement du taux d'injection permet de compenser une diminution de clairance que pourrait entraîner une interaction avec un autre médicament comme l'amiodarone par exemple. Il n'y a donc aucun risque de surdosage en utilisant cette méthode contrairement au cas du système contrôlé en boucle ouverte par l'administration d'une dose à intervalle réguliers où les effets peuvent être dévastateurs (à partir d'une diminution de 50% de la clairance, plus de la moitié des patients sont en surdosage). Sur base de ces simulations, il est donc clair que si un médicament est pris conjointement au rivaroxaban et affecte la clairance de celui-ci, il est nécessaire d'adapter la dose prescrite afin de garantir la sécurité des patients. Rappelons que selon l'Agence Médicale Européenne (voir [35]), aucun monitoring n'est actuellement recommandé en ce qui concerne le rivaroxaban. Notre étude vient donc alimenter le débat qui fait actuellement rage dans la littérature à ce propos.

L'inconvénient de cette méthode est qu'elle est difficilement applicable en pratique car elle suppose un monitoring constant. L'idée serait alors d'utiliser une méthode discrétisée où la dose serait ajustée à intervalles réguliers. De plus, cette démarche suppose que l'on puisse mesurer précisément la concentration en rivaroxaban dans l'organisme à tout instant, ce qui n'est pas forcément évident en pratique. De nombreuses recherches sont d'ailleurs actuellement réalisées à ce propos (voir [25] et [38]). Il faut également rester critique par rapport aux résultats numériques, la modélisation ayant évidemment ses limites, toutes les spécificités liées aux patients et à l'environnement n'étant pas prises en compte.

Conclusion

Dans les deux premiers chapitres de ce mémoire, nous avons développé des outils théoriques relatifs aux systèmes dynamiques linéaires non-négatifs. En s'appuyant sur cette base théorique, nous avons étudié deux applications. Nous nous sommes d'abord intéressés, dans le Chapitre 3, à l'anesthésie générale. Grâce aux raisonnements produits dans la Section 2.1 et au Théorème 2.2.1, nous avons réussi à construire un contrôle optimal par feedback permettant de maintenir l'index bispectral mesurant la profondeur de l'anesthésie au niveau désiré. Ensuite, après avoir consacré un chapitre aux bases de la pharmacocinétique, nous avons réalisé une étude sur le rivaroxaban (Xarelto®). Nous avons tout d'abord créé un modèle original réunissant les informations recueillies dans la littérature quant à la modélisation du rivaroxaban. Sur base de ce modèle de compromis, développé à la Section 5.5, nous avons mis en évidence les impacts d'une variation de clairance. Ainsi, en suivant la posologie recommandée, des variations de clairance de 50% ou plus peuvent entraîner de forts surdosages pour plus de la moitié de la population traitée. Ces résultats montrent donc qu'il faut s'attendre à d'importants effets secondaires en cas d'utilisation concomitante du rivaroxaban et d'un composé affectant son élimination de l'organisme. Il serait donc nécessaire d'effectuer des études cliniques complémentaires. De plus, nous avons, comme pour l'anesthésie générale, développé un contrôle optimal par feedback permettant de stabiliser la concentration en rivaroxaban à un certain niveau. Cette méthode étant très robuste, elle permet ainsi d'éviter tout risque de surdosage. Selon nous, dans le cas d'une interaction, le monitoring peut donc présenter un réel avantage.

Notre étude a cependant ses limites. En effet, le monitoring que nous avons mis au point nécessite un ajustement constant des doses administrées, ce qui est difficilement applicable en pratique. Afin de rendre cela plus fonctionnel, nous pourrions imaginer d'adapter la méthode à un système échantillonné. Dans ce cas, la dose serait réajustée uniquement à certain moments (tous les 15 jours par exemple), ce qui serait beaucoup plus commode. En ce qui concerne l'impact des interactions médicamenteuses, il serait intéressant de modifier le modèle développé dans la Section 5.3 de façon à ce que celui-ci tienne compte de l'interaction. Grossièrement, l'idée serait d'insérer de nouvelles variables représentant la concentration de la substance administrée simultanément au rivaroxaban. Cela permettrait, d'une part, d'obtenir des résultats plus précis et plus réalistes et, d'autre part, d'analyser d'autres types d'interactions et pas uniquement celles ayant un impact sur la clairance.

Bibliographie

- [1] V. AMOS AEGERTER, V. VON GUNTEN, *La P-Glycoprotéine, une pompe d'efflux : attention aux interactions médicamenteuses*, Caduceus express n°6, Septembre 2011
- [2] S. BEAL, L. SHEINER, *NONMEM Users Guide - Part VII, Conditional Estimation Methods*, University of California at San Francisco, mars 1998
- [3] F. CARRAT, A. MALLET, V. MORICE, *Biostatistique*, Université Pierre et Marie Curie, 2012-2013
- [4] L. DARDENNE, *C'est un petit caillot de sang qui monte*, La Libre, Mis en ligne le 10 septembre 2008
- [5] Soraya DHILLON, Andrzej KOSTRZEWSKI, *Clinical Pharmacokinetics*, Pharmaceutical Press, 2006
- [6] J. DOUXFILS, S. MICHEL, C. BEAULOYE, M. GOETHALS, P. HAINAUT, H. HEIDBUCHER, C. HERMANS, B. ICKX, K. JOCHMANS, S. MOTTE, F. MULLIER, A. PEETERS, C. SCAVEE, P. SINNAEVE, M. SPRYNGER, V. THIJS, C. VANDENBROECK, E. VANDERMEULEN, P. VERHAMME, J-M. DOGNE, *Le Rivaroxaban (Xarelto®) : guide de la pratique officinale*, Journal de pharmacie de Belgique, mars 2013
- [7] J. DOUXFILS, F. MULLIER, C. LOOSEN, C. CHATELAIN, B. CHATELAIN, JM. DOGNE, *Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays : laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature.*, Thrombosis Research, Volume 130 (6) Elsevier-Dec 1, 2012
- [8] Tanya DUKE, *A new intravenous anesthetic agent : Propofol*, Can Vet J Volume 36, March 1995
- [9] Bruno FLAMION, *Cours de Pharmacologie clinique*, Faculté de Médecine de l'Université de Namur, 2010, p. 136-145
- [10] Wassim M. HADDAD, VijaySekhar CHELLABOINA, and Qing HUI, *Nonnegative and Compartmental Dynamical Systems*, Princeton University Press, 2010
- [11] A. HARDY, *Cours de Statistiques*, Université de Namur, 2007-2008
- [12] AC. HOOKER, CE. STAATZ, MO. KARLSSON, *Conditional weighted residuals (CWRES) : a model diagnostic for the FOCE method*, Pharm Res. 2007 Dec ;24(12) :2187-97. Epub 2007 Jul 6
- [13] B. JACOB, H. ZWART, *Infinite-Dimensional Linear Systems Theory*, 14th Internet Seminar (ISEM), 2010-2011

- [14] Young Whan KIM et al., *The EC₅₀ of Propofol for Loss of Response to Command during Remifentanyl/Propofol Anesthesia*, Korean J Anesthesiol Vol. 54, No. 3, March, 2008
- [15] Philippe LECHAT, *Chapitre 4 : Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments*, Cours de Pharmacologie, Université Pierre et Marie Curie, 2006, p. 63-83
- [16] Kate LESLIE, Daniel I. SESSLER, Marc SCHROEDER and Kristin WALTERS, *Propofol Blood Concentration and the Bispectral Index Predict Suppression of Learning During Propofol/Epidural Anesthesia in Volunteers*, Anesth Analg 1995, 81 :1269-74
- [17] C. LOICHOT, M. GRIMA, *Cours de Pharmacologie Générale, médicaments du système nerveux autonome, anti-inflammatoires, antalgiques centraux et périphériques*, Chapitres 2 à 6, Faculté de Médecine de Strasbourg, septembre 2004
- [18] Kirere MATHE, *Syllabus d'anesthésie-réanimation destiné aux étudiants de 3^e Graduat des Instituts Supérieurs des Techniques Médicales en République Démocratique du Congo*, Edition 2004-2005
- [19] Jean Louis MONTASTRUC, *Lexique de pharmacologie médicale*, Facultés de Médecine de Toulouse, mai 2011
- [20] W. MUECK, LC. BORRIS, OE. DAHL, S. HAAS, MV. HUISMAN, AK. KAKKAR, P. KALEBO, E. MUELHOFER, F. MISSELWITZ, BI. ERIKSSON , *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement*, Thromb. Haemost. 100 : 453-461, 2008
- [21] W.MUECK, BI. ERIKSSON, KA. BAUER, L. BORRIS, OE. DAHL, WD. FISHER, M. GENT, S. HAAS, MV. HUISMAN, AK. KAKKAR, P. KALEBO, LM. KWONG, F. MISSELWITZ, AG. TURPIE , *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in patients undergoing major orthopaedic surgery*, Clin. Pharmacokinet, 47 :203-216, 2008
- [22] W.MUECK, AW. LENSING, G. AGNELLI, H. DECOUSUS, P. PRANDONI, F. MISSELWITZ, *Rivaroxaban : population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention*, Clin. Pharmacokinet, 50 :675-686, 2011
- [23] Nita K. PANDIT, *Introduction To The Pharmaceutical Sciences*, Lippincott Williams and Wilkins, 2007, pp 221-222
- [24] Sylvie PASSOT, Brigitte BEAUCHESNE, Gérard DUFRAISSE, Serge MOLLIEX, *Utilisation pratique de l'anesthésie à objectif de concentration*, Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation (MAPAR), Communication 2005, pg 123
- [25] M. SAMAMA, G. CONSTANT, T. SPIRO, E. PERZBORN, L. LE FLEM, C. GUINET, Y. GOURMELIN, JL. MARTINOLI, *Evaluation of the Prothrombin Time for Measuring Rivaroxaban Plasma Concentrations Using Calibrators and Controls : Results of a Multicenter Field Trial*, CLIN APPL THROMB HE-MOST March/April 2012 18 : 150-158, first published on March 2, 2012

- [26] G. SAPORTA, *Probabilités, analyse des données et statistiques*, Editions Technip, Paris, 1990
- [27] P.L. TOUTAIN, A. BOUSQUET-MELOU, *Modélisation en pharmacocinétique, Chapitre 7 : Les modèles compartimentaux*, Université Paul Sabatier Toulouse, 2007
- [28] T. TANIGAWA, M. KANEKO, K. HASHIZUME, M. KAJIKAWA, H. UEDA, M. TAJIRI, W. MUECK, *Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation*, Drug Metabolism and Pharmacokinetics (DMPK) Advance Publication by J-STAGE, 2012
- [29] Freek W. A. VERHEUGT, *Novel oral anticoagulants to prevent stroke in atrial fibrillation*, Nature Reviews Cardiology 7, 149-154 (March 2010)
- [30] J. WINKIN, *Cours de Systèmes et Contrôle*, Université de Namur, 2012-2013
- [31] Xu Steven XU, K. MOORE, P. BURTON, K. STUYCKENS, W. MUECK, S. ROSSENU, A. PLOTNIKOV, M. GIBSON, A. VERMEULEN, *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes*, British Journal of Clinical Pharmacology, 74 :1 86-97, 2012
- [32] A. YANNOOTSOS, C. LE JEUNNE, M. SAMAMA, J. BLANCHER, *Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse*, Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2012, 24, no 3 : 133-42

Recherche sur les sites :

- [33] <<http://www.mathworks.nl/help/matlab/ref/ode45.html>> (consulté le 13 avril 2013)
- [34] <<http://www.xareltohcp.com/>> (consulté le 13 avril 2013)
- [35] <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124> (consulté le 13 avril 2013)
- [36] <<http://www.mathworks.nl/help/stats/nlmeft.html>> (consulté le 21 avril 2013)
- [37] <<http://www.biam.fr/substance/amiodarone.asp>> (consulté le 5 mai 2013)
- [38] <<http://www.stago.fr/produits-services/nouveautes/detail/article/sta-rivaroxaban-calibrator-sta-rivaroxaban-control-marque-ce/>> (consulté le 21 mai 2013)

Annexe A

Loi log-normale

Une variable aléatoire X suit une loi lognormale (ou loi de Galton) de paramètres μ et σ lorsque son logarithme népérien suit une loi normale (voir [19]) :

$$\ln X \sim N(\mu, \sigma)$$

Sa fonction de densité est de la forme

$$f(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } x < 0 \\ \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln x - \mu}{\sigma}\right)^2\right) & \text{si } x \geq 0 \end{cases}$$

La moyenne et la variance s'expriment respectivement de la façon suivante :

$$E(X) = \exp\left(\mu + \frac{\sigma^2}{2}\right)$$

$$\text{Var}(X) = (\exp(2\mu + \sigma^2))(\exp \sigma^2 - 1)$$

La figure ci-dessous représente la densité de la loi lognormale d'espérance nulle pour diverses valeurs de σ .

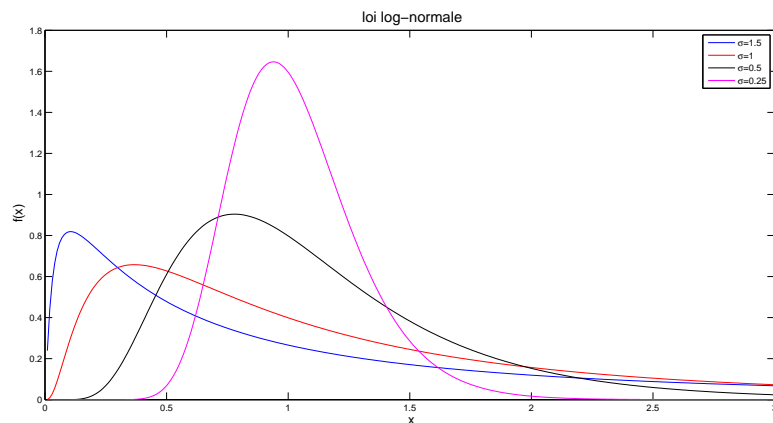


FIGURE A.1 – Densité de la loi lognormale

Annexe B

Codes Matlab

B.1 Courbes de concentrations

```
clear all
close all
clc

global Ke Ka

s=1;

% Boucle sur la dose utilisée
for Dose=[10,15,20]

    % Simulation pour 100 individus
    for i=1:100

        % Initialisation aléatoire des paramètres
        %-----

        % Taux d'absorption Ka
        M=0.6;
        V=0.166464;
        MU = log(M^2 / sqrt(V+M^2));
        SIGMA = sqrt(log(V/M^2 + 1));
        Ka=lognrnd(MU,SIGMA);

        % Clairance
        M=4.72;
        V=1.010748;
        MU = log(M^2 / sqrt(V+M^2));
        SIGMA = sqrt(log(V/M^2 + 1));
        CL=lognrnd(MU,SIGMA);

        % Volume de distribution
        V=42.9;

        % Taux d'élimination
        Ke=CL/V;

        % Intégration du système
        %-----
```

```

tspan=[0:0.5:24];
CI=[Dose;0];
[t,y]=ode45(@friva,tspan,CI);

% Représentation graphique
%-----

axis([0 24 0 0.5])
subplot(2,3,s)
hold on
plot(t,y(:,2)/V)
title(['\ fontsize{12}\bfDose = ',num2str(Dose),' mg']) ;
xlabel('Temps (h)');
ylabel('Concentration (mg/L)');

% Stockage des données
tab(i,:)=y(:,2)/V;
end

% Calcul de l'intervalle à 95%
%-----
m=median(tab);
p=prctile(tab,[2.5,97.5]);
% Représentation graphique
axis([0 24 0 0.5])
subplot(2,3,3+s);
% Médiane
plot(t,m,'k');
hold on
% Intervalle à 95%
plot(t,p(1,:),':k');
plot(t,p(2,:),':k');
legend('Médiane','Intervalle 95%');
axis([0 24 0 0.5])
s=s+1;

end

function xpoint=friva(t,y,Ke,Ka)

global Ke Ka

%Système d'équations différentielles représentant un modèle à un
%compartiment avec absorption et élimination du premier ordre
%Le premier compartiment est celui contenant la dose et le deuxième le
%compartiment central
xpoint(1)=-Ka*y(1);
xpoint(2)=Ka*y(1)-Ke*y(2);

xpoint=xpoint';
end

```

B.2 Modèle de compromis

```

clear all
close all
clc

```

```

% Chargement de la base de données
%-----

res=importdata('res.csv');
res2=importdata('res2.csv');
res3=importdata('res3.csv');
res3K=importdata('res3K.csv');
res4=importdata('res4.csv');
res5=importdata('res5.csv');

j=1;
for i=1:300
    Conc(i,:)=res(j:j+48,3);
    Dose(i)=res(j,4);
    j=j+49;
    %plot(0:0.5:24,Conc(i,:));
    hold on
end
% j=1;
% for i=301:600
%     Conc(i,:)=res2(j:j+48,3);
%     Dose(i)=res2(j,4);
%     j=j+49;
%     plot(0:0.5:24,Conc(i,:));
%     hold on
% end
% j=1;
% for i=601:1100
%     Conc(i,:)=res3(j:j+48,3);
%     Dose(i)=res3(j,4);
%     j=j+49;
%     plot(0:0.5:24,Conc(i,:));
% end
% j=1;
% for i=1101:1600
%     Conc(i,:)=res3K(j:j+48,3);
%     Dose(i)=res3K(j,4);
%     j=j+49;
%     plot(0:0.5:24,Conc(i,:));
% end
% j=1;
% for i=1601:1900
%     Conc(i,:)=res4(j:j+48,3);
%     Dose(i)=res4(j,4);
%     j=j+49;
%     plot(0:0.5:24,Conc(i,:));
% end
% j=1;
% for i=1901:2300
%     Conc(i,:)=res5(j:j+48,3);
%     Dose(i)=res5(j,4);
%     j=j+49;
%     plot(0:0.5:24,Conc(i,:));
% end

% Calcul du nombre de patients simulés
n=size(Conc);

```

```

n=n(1);

Dose=Dose';

% Régression
%-----

% Estimation du log des paramètres
time=[0:0.5:24];
model=@(PARA,t,v)(v*exp(PARA(:,2))/(exp(PARA(:,1))*(exp(PARA(:,2))-exp(PARA(:,3))))*(exp(-exp(PARA(:,3))*t)-exp(-exp(PARA(:,2))*t))));
TIME = repmat(time,n,1);
NUMS = repmat((1:n)',size(time));
beta0 =[4 0 -2];
[beta1,PSI1,stats1,b1]=nlmefit(TIME(:),Conc(:),NUMS(:),Dose,model,beta0)

% Changement de variable afin de trouver la moyenne et la variance des
% paramètres
Vol = exp(beta1(1) + PSI1(1,1)^2/2)
var = exp(2*beta1(1) + PSI1(1,1)^2) * (exp(PSI1(1,1)^2) - 1);
Vol_var=sqrt(var)/Vol*100
Ka = exp(beta1(2) + PSI1(2,2)^2/2)
var = exp(2*beta1(2) + PSI1(2,2)^2) * (exp(PSI1(2,2)^2) - 1);
Ka_var=sqrt(var)/Ka*100
Ke = exp(beta1(3) + PSI1(3,3)^2/2)
var = exp(2*beta1(3) + PSI1(3,3)^2) * (exp(PSI1(3,3)^2) - 1);
Ke_var=sqrt(var)/Ke*100

% Graphique observations-prédictions
%-----

% Calcul des prédictions
global Ke Ka

for i=1:n

    %Paramètres

    %Taux d'absorption Ka
    Ka=lognrnd(beta1(2),sqrt(PSI1(2,2)));

    %Clairance
    Ke=lognrnd(beta1(3),sqrt(PSI1(3,3)));

    %Volume de distribution
    V=lognrnd(beta1(1),sqrt(PSI1(1,1)));

    D=Dose(i);

    %Intégration du système

    tspan=[0:0.5:24];
    CI=[D;0];
    [t,y]=ode45(@friva,tspan,CI);

    %Stockage des données
    tab(i,:)=y(:,2)/V;

```

```

end

% Graphe
plot (Conc,tab , 'bo')
x=0:0.01:2;
hold on
plot (x,x, 'r')
xlabel('Valeurs observées ')
ylabel('Prédictions ')
figure
residus=Conc-tab;
stem(residus , 'bo')

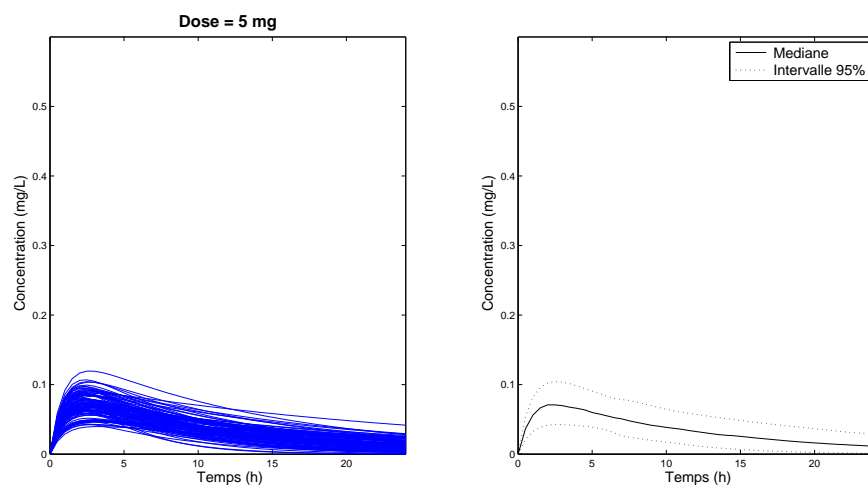
```

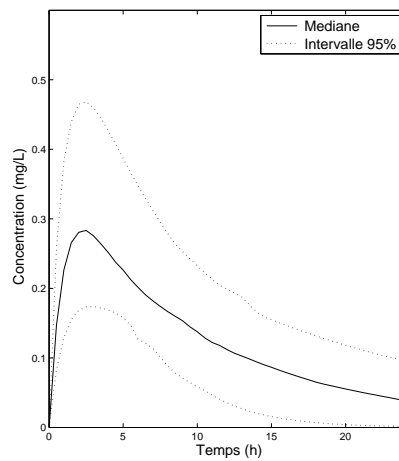
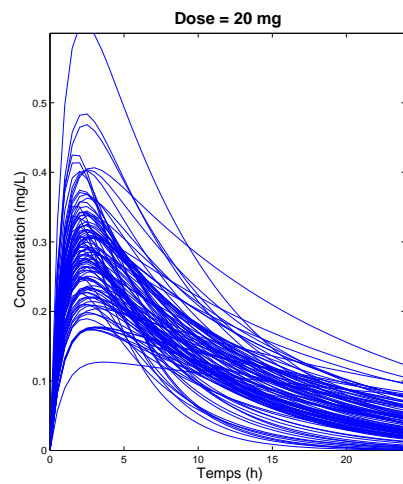
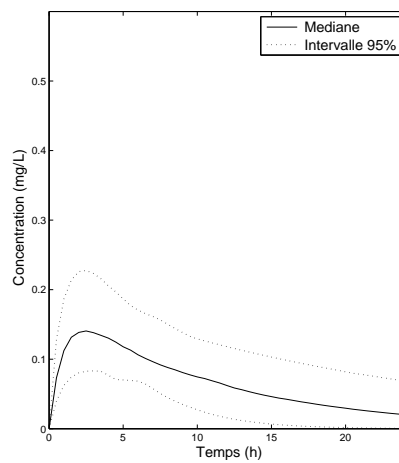
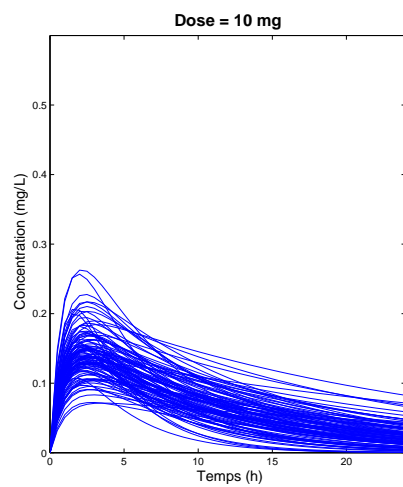
Annexe C

Section 5.4 : Simulations

Dans cette annexe se trouvent les simulations numériques des différents modèles répertoriés dans la littérature (voir Table 5.1 page 45).

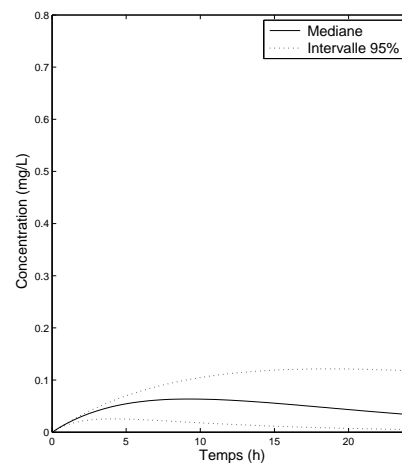
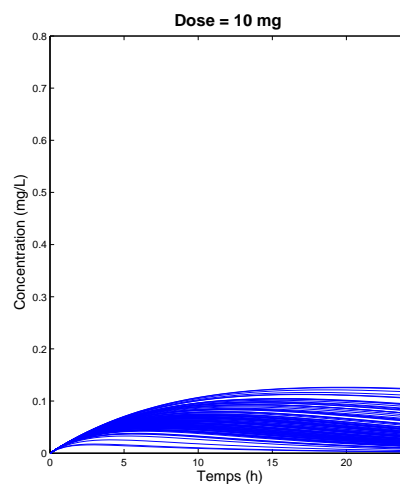
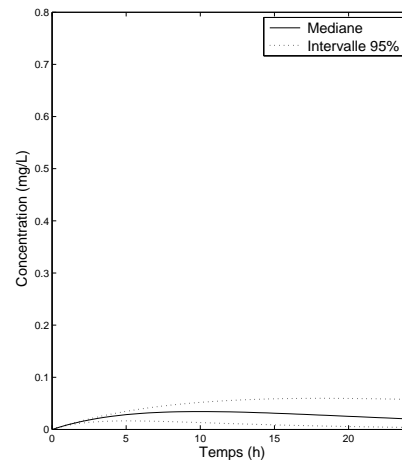
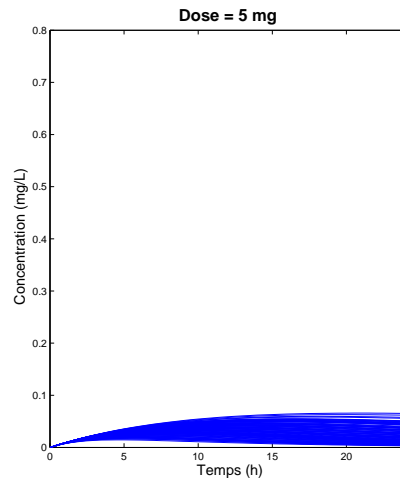
Article de W. Mueck [18]

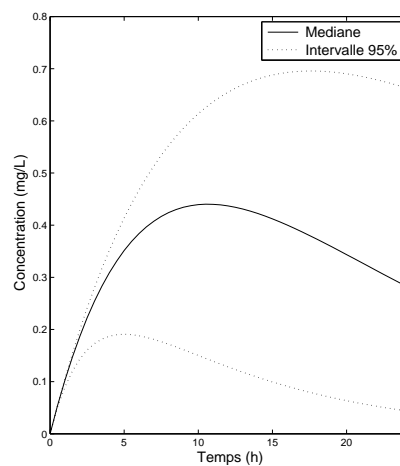
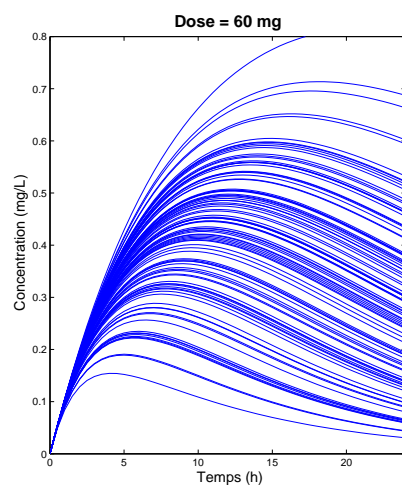
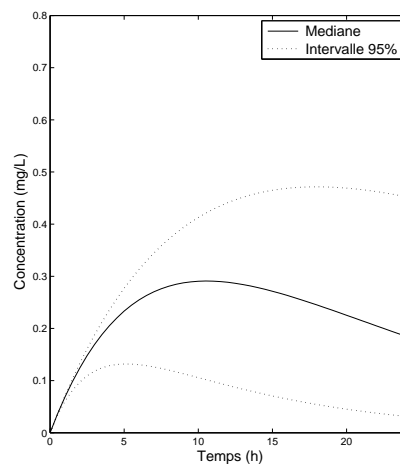
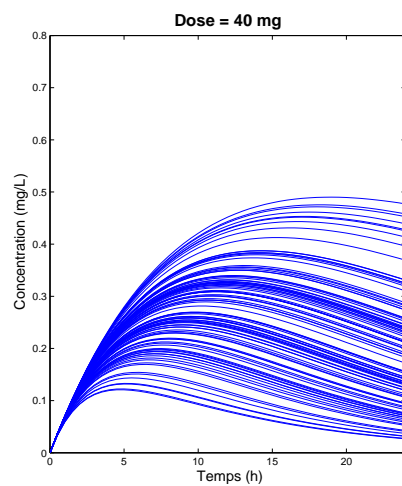
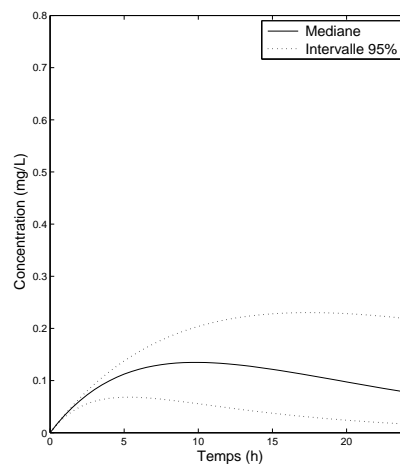
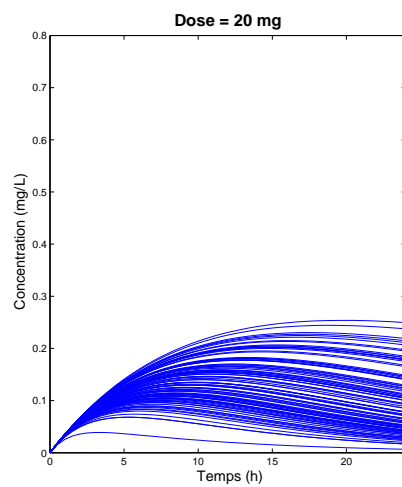




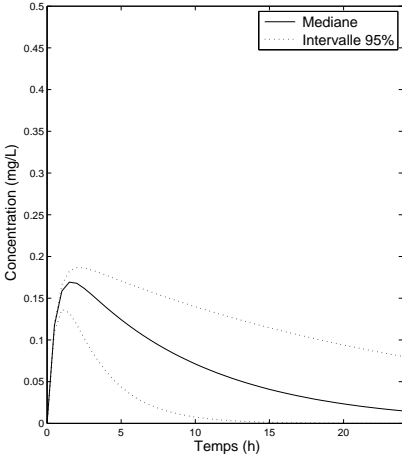
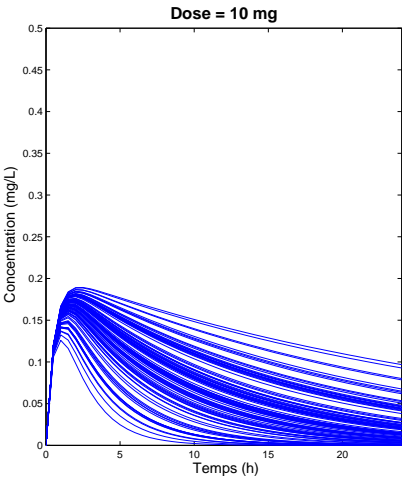
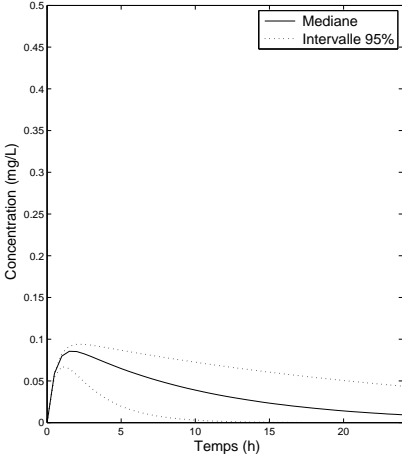
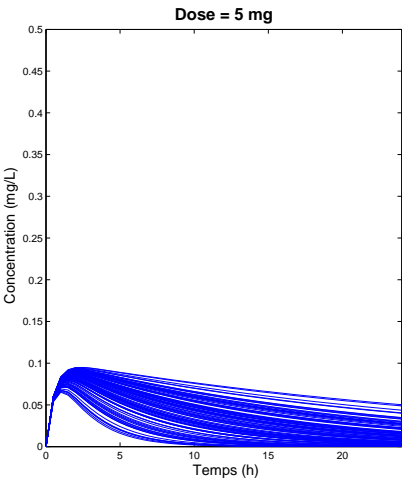
Article de W. Mueck [19]

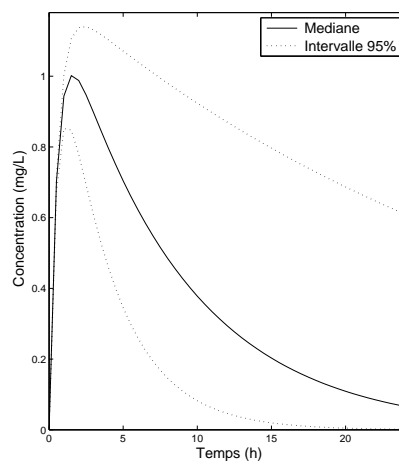
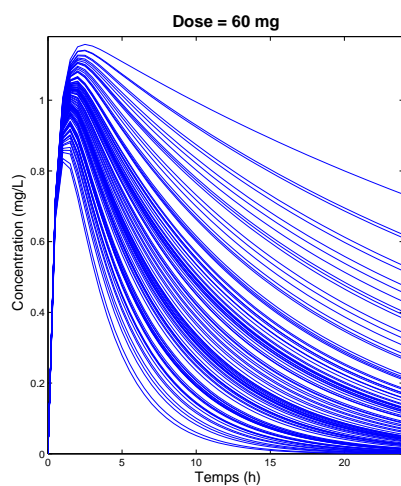
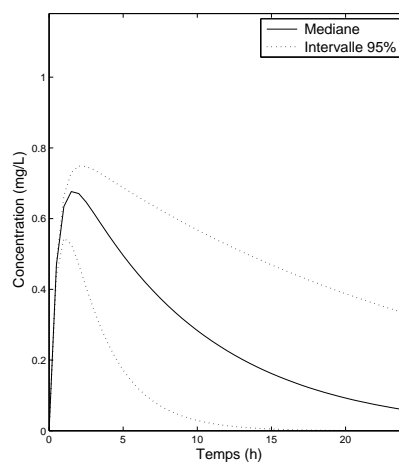
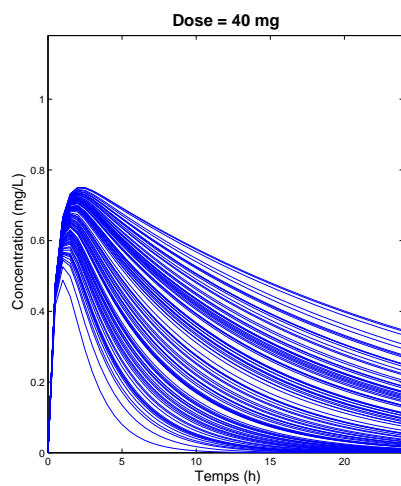
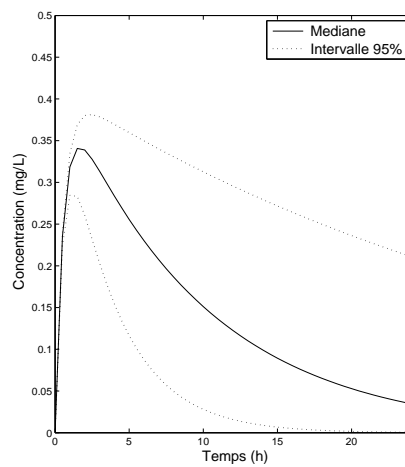
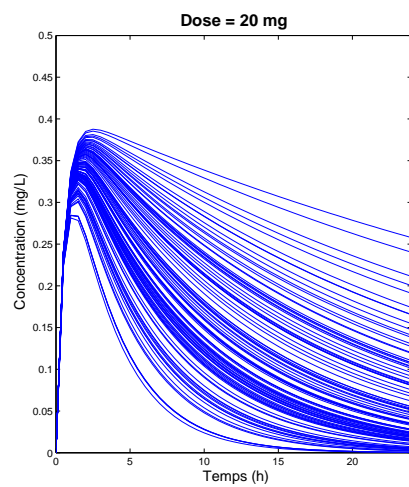
Hip study



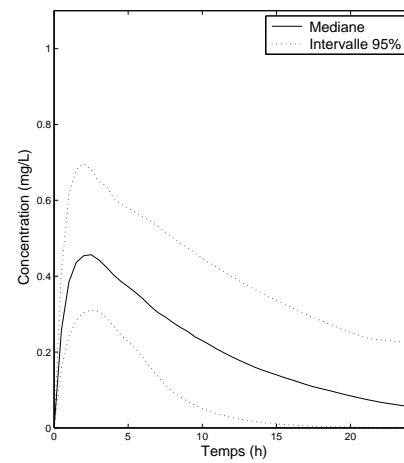
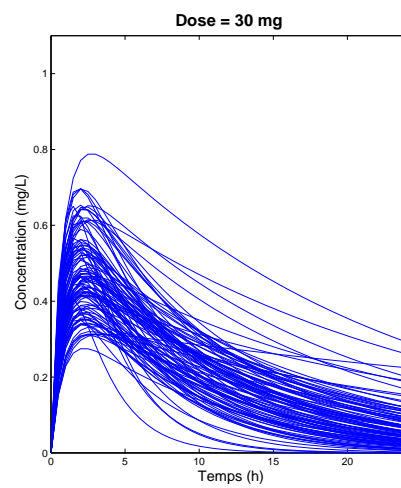
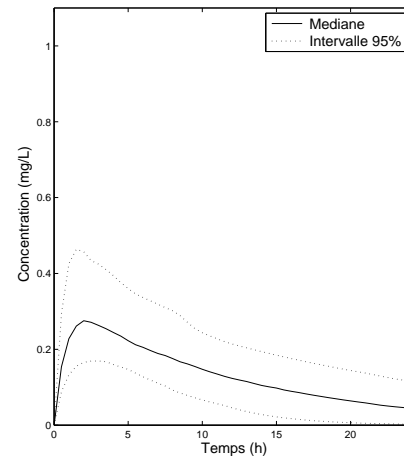
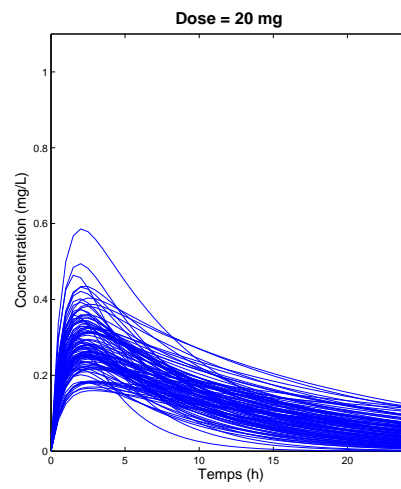


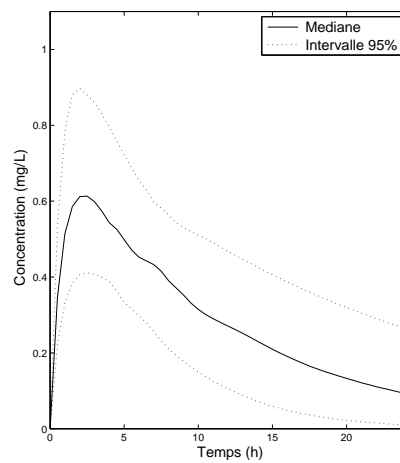
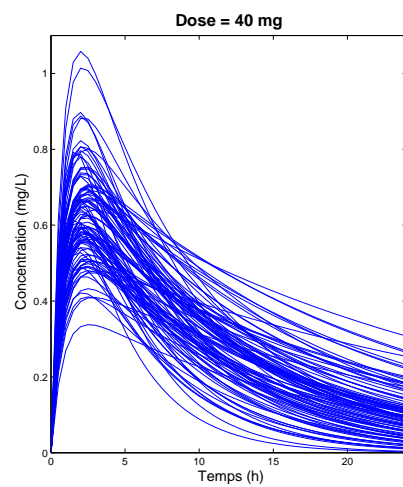
Knee study



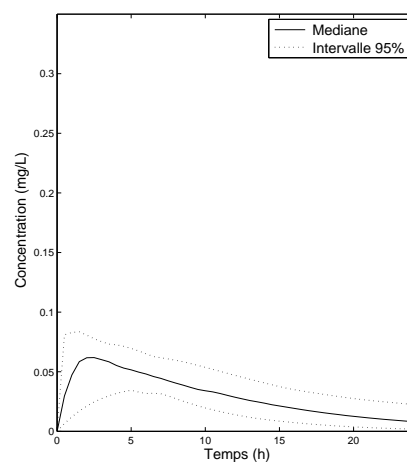
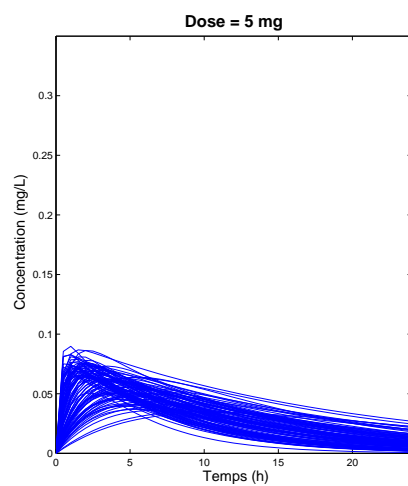


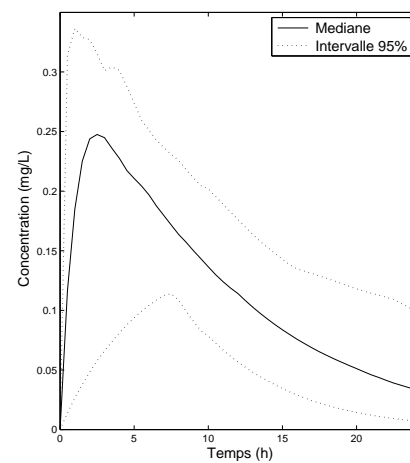
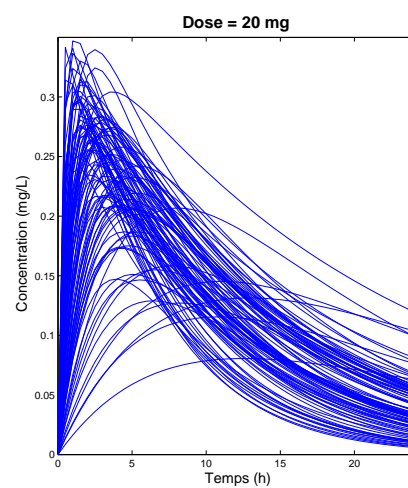
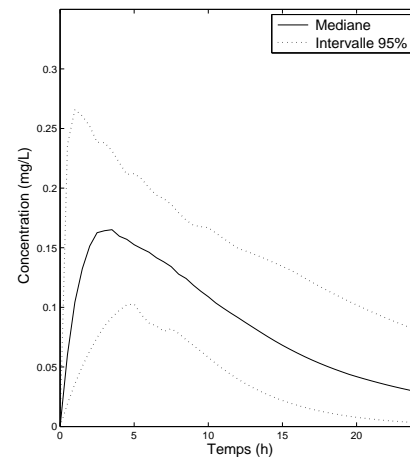
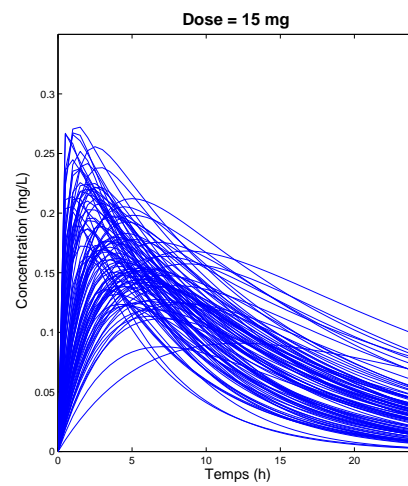
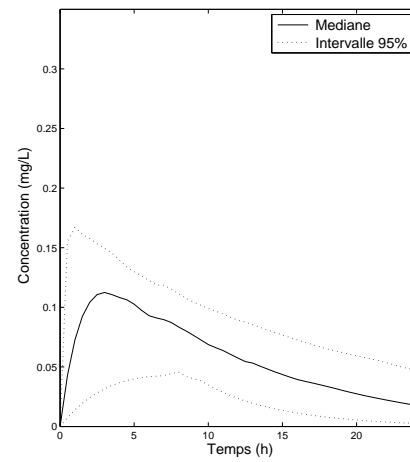
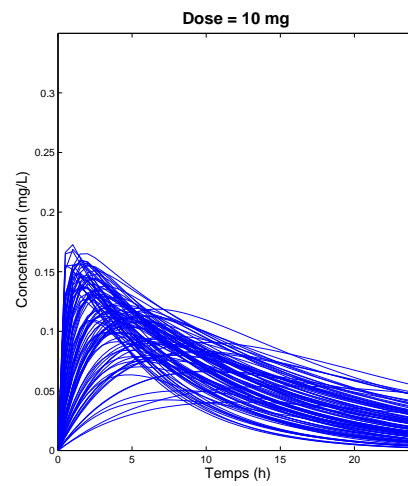
Article de W. Mueck [20]





Article de Xu Steven Xu [27]





Annexe D

Section 5.6 : Simulations

Dans cette annexe se trouvent les différentes simulations numériques liées au modèle de compromis développé dans la Section 5.5. La clairance subit une diminution allant de 0 à 100% par pas de 10%. Les résultats obtenus pour une variation de 0, 50 et 70 % sont présentés et analysés dans la Section 5.6.

